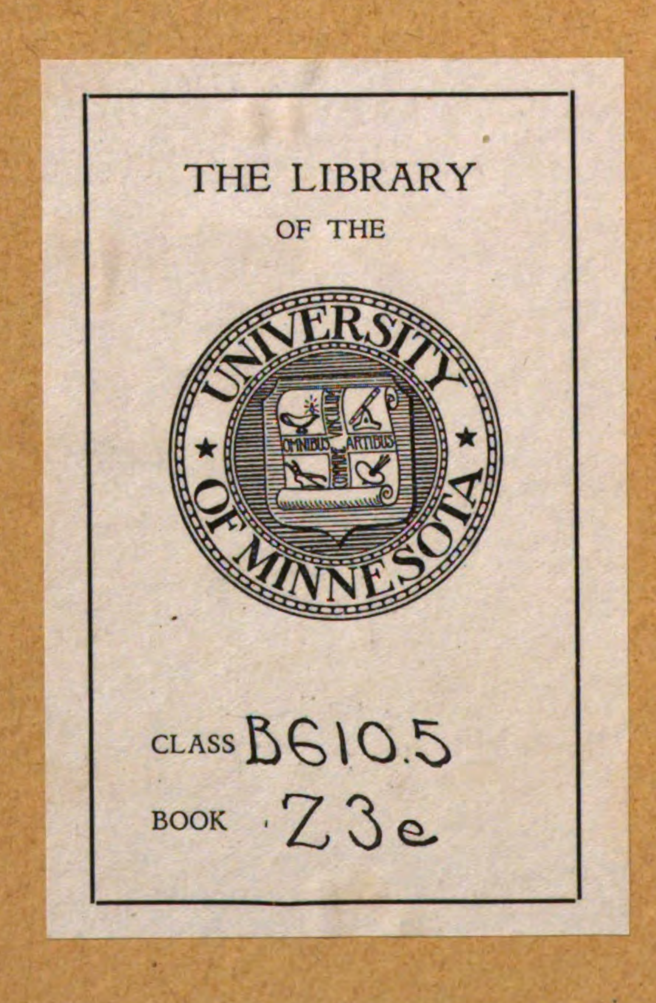






Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin

Herausgegeben von

E. Abderhalden-Halle, **E. Enderlen**-Würzburg, **B. Krönig**-Freiburg, **C. von Noorden**-Wien, **E. Payr**-Leipzig, **C. Frh. von Pirquet**-Wien, **F. Sauerbruch**-Zürich, **A. Schittenhelm**-Königsberg, **W. Straub**-Freiburg, **W. Trendelenburg**-Innsbruck, **P. Uhlenhuth**-Straßburg.

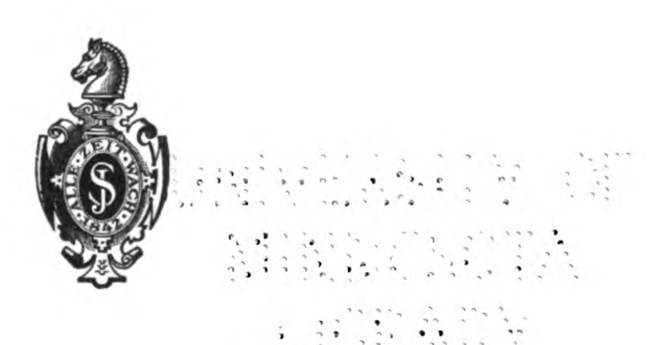
Redigiert

von

C. von Pirquet und **F. Sauerbruch**

Erster Band

Mit 124 Textfiguren und 9 Tafeln (Plates bound w. v.27)



Berlin
Verlag von Julius Springer
1913



Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

Inhaltsverzeichnis.



Zur Einführung.

Die experimentelle Forschung ist für die Entwicklung der Medizin von Jahr zu Jahr bedeutungsvoller geworden. Für die theoretischen Fächer wird das Experiment längst als unentbehrlich angesehen, und auch viele Fortschritte in der praktischen Medizin beruhen auf Ergebnissen experimenteller Studien.

Fruchtbringende klinische und theoretische Arbeit hat darum in viel höherem Maße als früher die Kenntnis einschlägiger experimenteller Untersuchungen zur Voraussetzung. Für die experimentelle Forschung selbst besteht andrerseits die Gefahr der Zersplitterung, weil die Einzelergebnisse nicht immer unter großen Gesichtspunkten zusammengefaßt werden. Hieran ist vor allen Dingen die Tatsache schuld, daß die Arbeiten klinischer und theoretischer Forscher bisher in verschiedenen Zeitschriften niedergelegt wurden. So kam es, daß der wechselseitige Einfluß zwischen theoretischen und praktischen Disziplinen häufig zurücktrat, der sonst eine Fülle von Anregung und Befruchtung geboten hätte.

Die experimentelle Forschung kann erst dann zu ihrer vollen Bedeutung gelangen, wenn ihre Einzelrichtungen sich nach Möglichkeit zusammenschließen und in engster Verbindung miteinander arbeiten.

Das Bedürfnis, die Ergebnisse experimenteller Arbeit zu vereinigen und so allen Teilen zugute kommen zu lassen, ist unverkennbar geworden. Es findet seine Parallele in den Bestrebungen, große Gebiete der Medizin überhaupt zusammenschließend zu behandeln. Darum haben sich die Herausgeber der neuen Zeitschrift zusammengefunden, um in ähnlicher Weise, wie es im Ausland bereits geschah, auch im deutschen Sprachgebiet eine Sammelstätte für Arbeiten aus dem Gesamtgebiete der experimentellen Medizin zu begründen.

Bei der Auswahl der Arbeiten für unsere Zeitschrift wird nach den gekennzeichneten Gesichtspunkten verfahren. Nur Arbeiten aus dem Gebiet der experimentellen Medizin, die einen Fortschritt bedeuten und allgemein medizinisches Interesse haben, sollen berücksichtigt werden.

Es folgt daraus, daß wir für eng begrenzte Spezialuntersuchungen keinen Raum haben. Andererseits wird aber den Wünschen der Autoren



und den Bedürfnissen der Leser dadurch besonders gedient, daß alle angenommenen Arbeiten sofort in Druck gelegt werden und spätestens innerhalb 6 Wochen erscheinen.

Die Gründung einer Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin war von einem Teil der Herausgeber seit langer Zeit beabsichtigt. Das Unternehmen wird nach unserer Überzeugung bald der lebhaften Beteiligung und Förderung seitens der wissenschaftlich arbeitenden Kreise sich erfreuen.

**E. Abderhalden. E. Enderlen. B. Krönig. C. v. Noorden. E. Payr.
C. v. Pirquet. F. Sauerbruch. A. Schittenhelm. W. Straub.
W. Trendelenburg. P. Uhlenhuth.**

Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Wirkung der Bakterientoxine auf die Gefäßwand.

Von

Professor Dr. **A. Läwen** und **Dr. R. Dittler,**
Privatdozent und Assistent am physiologischen Institut.

(Aus dem physiologischen Institut [Geh.-Rat Hering] und der chirurgischen Klinik [Geh. Med.-Rat Payr] der Universität Leipzig.)

(Eingegangen am 3. Februar 1913.)

In der Literatur findet sich eine Reihe von Angaben darüber, daß im Organismus Beziehungen zwischen Infektion und Adrenalinproduktion bestehen. Bei der klinischen Diphtherie, bei experimenteller Infektion mit Diphtherietoxin an Kaninchen und Meerschweinchen, bei Scharlach und septischen Erkrankungen sind Veränderungen in der Nebenniere[1]) (Blutungen, Nekrosen, Infiltrationsherde, vakuoläre Degenerationen, Ödeme) gefunden worden, die darauf hindeuten, daß auch die Funktion dieses Organes geschädigt sein mußte. Lucksch[2]) fand bei mit Diphtherietoxin vergifteten Kaninchen die Nebenniere sowie das Nebennierenvenenblut fast oder ganz adrenalinfrei. Reich[3]) hat auch bei der Peritonitis im Zustande der Blutdrucksenkung außer sonstigen Veränderungen der Nebenniere regelmäßig eine starke Abnahme bzw. Schwund der chromaffinen Substanz beobachtet. Er hat sich daraus die Hypothese abgeleitet, daß im Stadium des peritonitischen Kollapses im Blut eine dem Adrenalin nahestehende Substanz fehle oder vermindert wirksam sei, die normalerweise an der Bestimmung des Kontraktionszustandes der dem Sympathicus unterstehenden Gefäßgebiete teilnimmt. Die an den Nebennieren gefundenen organischen Veränderungen weisen natürlich zunächst darauf hin, daß bei den genannten infektiösen Prozessen die Produktion des Adrenalins Schaden leidet. Nun stellt aber die Peritonitis eine Form der Entzündung dar, die sich von anderen nur graduell und zwar durch die Ausdehnung und Lage des bei ihr schließlich zur Erschlaffung kommenden Gefäßbezirkes unterscheidet. Es blieb daher noch die Frage, ob bei derartigen Pro-

[1]) **Literatur** s. bei **Thomas**, Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Pathol. **50**, 283. **1911.**

[2]) **Lucksch,** Verhandlungen d. Deutsch. pathol. Gesellsch. 1910.

[3]) **Reich,** Münchener med. Wochenschr. 1912, Nr. 43.



zessen im Körper nicht nur die Adrenalinproduktion geschädigt wird, sondern auch das im Blut kreisende Adrenalin, wenigstens im Entzündungsgebiete, seiner Wirkung auf die Gefäßwand verlustig geht. Die Tatsache, daß Adrenalinzufuhr auch während des peritonitischen Kollapses zu einer Blutdrucksteigerung führt, schließt eine derartige Fragestellung nicht aus, weil in diesem Falle das Adrenalin im Überschuß in Zirkulation gebracht wird und weil nicht erwiesen ist, ob die periphere, hauptsächlich zur Blutdrucksteigerung führende Adrenalinwirkung auch innerhalb des erkrankten Stromgebietes angreift oder ob sie sich nur an den übrigen Gefäßen betätigt. Wenn man ferner den Gründen der Gefäßlähmung bei der Peritonitis nachgeht, wie dies neuerdings wieder Holzbach [1]) getan hat, so bestehen unseres Erachtens alle die Fragestellungen zu Recht, die zur Erklärung der Gefäßwandveränderung bei der Entzündung überhaupt erhoben worden sind. Gerade mit Bezug auf neuere Untersuchungen, namentlich auf die von Bruce [2]), der zeigen konnte, daß die starke empfindliche Reaktion des Conjunctivalsackes bei Senföleinträufelung nach vorheriger lokaler Anästhesierung ausblieb, daß dagegen auch nach Rückenmarksdurchschneidung sich starke Gewebsentzündung künstlich herstellen ließ, ist es nicht ausgeschlossen, daß auch beim Entstehen des peritonitischen Kollapses die zur Stromerweiterung führende periphere Capillarwirkung der Toxine auf dem Weg eines Axonreflexes in der Bauchhöhle eine Rolle spielt. Auf die Schwierigkeiten, das Zustandekommen der die Entzündung einleitenden Erweiterung des arteriellen Stromgebietes (reaktive Hyperämie) zu erklären, hat Marchand [3]) jüngst wieder hingewiesen. Aus seiner zusammenfassenden Darstellung geht hervor, daß es noch nicht sicher entschieden ist, ob die Veränderungen die muskulären oder die elastischen Elemente betreffen, ob es sich um eine Reizung der Dilatatoren oder eine Lähmung der Constrictoren handelt, ferner ob mehrere dieser Faktoren gleichzeitig oder nebeneinander im weiteren Verlaufe des Prozesses in Betracht kommen.

Auf Grund der skizzierten Überlegungen haben wir eine Reihe von Versuchen darüber angestellt, wie sich Adrenalin in seiner Wirkung auf die unter dem Einfluß eines Entzündungsreizes stehende Gefäßwand verhält. Ferner haben wir Durchströmungen mit toxinhaltigen Lösungen an Gefäßbezirken vorgenommen, die vom Zentralnervensystem funktionell abgetrennt waren; auch auf diese Gefäßwände haben wir dann noch Adrenalin wirken lassen.

[1]) Holzbach, Münchener med. Wochenschr. 1912, Nr. 43.

[2]) Bruce, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. **63**, 424. 1910.

[3]) Marchand in Krehl-Marchand, Handbuch der allg. Pathol. 1912, S. 259.



Die im folgenden kurz zusammengefaßten Versuche können, wie wir ausdrücklich betonen wollen, keinen Anspruch machen, die angeschnittenen Fragen gelöst zu haben. Immerhin aber sind die Einzelergebnisse, zu denen wir gelangten, u. E. bemerkenswert genug, um ihre summarische Mitteilung gerechtfertigt und für jene Forscher, die in ähnlicher Richtung zu arbeiten beabsichtigen, erwünscht erscheinen zu lassen.

Unsere Versuche zerfallen in drei Gruppen. In der ersten lief der Versuch am lebenden Tiere ab. Bei Kaninchen wurde an dem einen Ohre durch subcutane Injektion geeigneter Substanzen eine lokale Entzündung gesetzt, und dann die Funktionsfähigkeit der Gefäßwand nach beiderseitiger Durchschneidung des N. sympathicus und auricularis magnus sowohl durch Sympathicusreizung als durch Adrenalin- (bzw. Pituitrin-) Injektion in die Vena jugularis geprüft. Die Kontrollbeobachtung erfolgte am unvergifteten anderen Ohre. Es ist natürlich anzunehmen, daß aus dem von uns gesetzten Entzündungsherd auch eine Aufnahme von Toxinen in den Kreislauf stattgefunden hatte, doch war eine Wirkung auf die Weite der Gefäße bspr. am anderen Ohre nicht zu erkennen, so daß diese als normal betrachtet werden durften. Als Entzündungserreger wurden benutzt: Staphylokokkenfiltrate und -Kulturaufschwemmungen, zweimal ein Diplokokkenfiltrat, einmal Senföl. Bei Benutzung der Bakterienfiltrate wurde die Funktionsprüfung der Gefäßwand 30 bis 40 Minuten nach der Injektion, bei Verwendung der Kulturen 3 bis 28 Stunden später vorgenommen, jedenfalls immer erst dann, wenn eine deutliche Reaktion auf die eingeführten Toxine eingetreten war. Diese Reaktion bestand in einer Erweiterung der Strombahn (Hyperämie), häufig verbunden mit beginnendem Ödem und hämorrhagischen Exsudationen, also in ausgesprochenen Entzündungssymptomen.

Die Resultate waren kurz zusammengefaßt folgende:

Die Wirkung der Sympathicusreizung entsprach immer der des Adrenalins oder Pituitrins. In der Regel kontrahierten sich die entzündlich beeinflußten Gefäße bei beiden Reizarten fast genau so wie die normalen. Geringe Unterschiede wurden einige Male insofern beobachtet, als die Adrenalin- (Pituitrin-) Wirkung etwas später eintrat als auf der gesunden Seite; die Endwirkung war aber auch hier immer bald die maximale. Auch die Sympathicusreizung führte an den vergifteten Gefäßen zur Kontraktion; in der Umgebung der Senfölquaddel blieb die Pituitrinwirkung aus. In einem einzigen Versuch gab die Gefäßwand am vergifteten Ohr keinen Ausschlag, weder auf Sympathicusreizung noch auf Adrenalin. Im allgemeinen aber war der Ausfall der Versuche, wie erwähnt, der, daß sich auch bei recht schwer entzündlich verändertem Ohr mit starkem Ödem die Gefäße

auf Sympathicusreizung oder Adrenalineinwirkung genau so prompt kontrahierten wie auf der gesunden Seite.

In den Versuchen der zweiten Gruppe wurde das Froschextremitätenpräparat benutzt, das der eine von uns im Boehmschen Laboratorium auf Anregung von Straub für qualitative Adrenalinversuche ausgearbeitet hat[1]). Der jeweilige Kontraktionszustand der Gefäßmuskulatur wird an diesem Präparate bekanntlich nach der Ausflußgeschwindigkeit der unter konstantem Druck einfließenden Durchströmungsflüssigkeit beurteilt. Zur Verwendung kamen hauptsächlich Staphylokokkenfiltrate, in einigen Versuchen auch Filtrate von Bacterium coli, Bacillus pyocyaneus, Bacterium diphtheriae und Bact. typhi, endlich Lösungen von Pyocyanase. Die Filtrate wurden in der Weise hergestellt, daß mehrtägige Agarkulturen mit Glasperlen in Ringer aufgeschüttelt und dann ein- oder mehrere Male durch Berkefeldfilter filtriert wurden.

Über die Resultate läßt sich zusammenfassend folgendes sagen: Die Staphylokokkenfiltrate bewirkten fast regelmäßig eine Verringerung der Ausflußgeschwindigkeit, also eine Verengerung der Strombahn, die etwa nach derselben Wirkungszeit eintrat wie beim Adrenalin. Der Grad dieser Verengerung war wechselnd, meist betrug sie weniger als 50% des Ausgangswertes. Durch die Spülung mit Ringerlösung ließ sich die Ausflußgeschwindigkeit wieder wesentlich steigern, doch wurde der Ausgangswert meist nicht vollkommen wieder erreicht. Die Wirkung auf die Gefäßwand war also häufig nicht ganz reversibel. Die Colifiltrate wirkten ebenfalls verengernd auf die Froschgefäße, aber augenscheinlich nicht so intensiv wie die Staphylokokken. Die geringere Wirkung äußerte sich auch darin, daß sich durch die nachfolgende Ringerspülung die Wirkung besser wieder aufheben ließ. Bei der Durchströmung mit dem Toxin der Pyocyaneusbacillen (Filtrate oder $^1/_2$ proz. Pyocyanaselösungen) fanden wir keine oder eine geringe gefäßverengernde Wirkung. Diphtheriebacillenfiltrate ergaben gar keine Wirkung. Dagegen stellte sich bei Durchströmung mit Typhusbacillenfiltrat auf die Dauer ebenfalls eine Verengerung ein. Aus diesen Versuchen geht also hervor, daß namentlich die Staphylokokken, aber auch die Coli- und Typhusfiltrate auf die Gefäßwand einen zur Verengerung des Lumens führenden Reiz ausüben.

Es entsteht nun die Frage, ob wir berechtigt sind, diese Wirkung als eine spezifische Toxinwirkung aufzufassen. Eine mechanisch verstopfende Wirkung durch korpuskuläre Elemente ist auszuschließen; es kamen nur absolut klare Bakterienfiltrate zur Verwendung. Bei den auf Agaragar gewachsenen Kulturen z. B. kann also nicht der Einwand

[1]) Läwen, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. **51**, 415. 1904.

erhoben werden, daß mit abgenommene ungelöste Agarteilchen (Agaragar ist bekanntlich sehr schwer löslich, in kaltem Wasser sogar unlöslich) die Wirkung ausübten. Dagegen war zu beachten, daß die Bakterienfiltrate infolge ihres Gehaltes an Toxinen und an gelösten Bestandteilen des Nährbodens eine höhere Viskosität besitzen konnten und deshalb langsamer durch die Gefäße strömten. Bei den in dieser Versuchsreihe verwendeten Filtraten sind keine Viskositätsbestimmungen vorgenommen worden. Wir glauben aber nicht, daß bei den gewählten großen Verdünnungen je Viskositätswerte erreicht wurden, die das Resultat hätten beeinflussen können. Trotzdem haben wir in einigen Versuchen mit Albumin- (0,5% und 1%) und Hühnereiweißlösungen (2,7% und 0,42%) durchströmt, um festzustellen, ob eine etwas höhere Viskosität oder auch die Eiweißsubstanz an sich reizend auf die Gefäße wirkten. In diesen Versuchen hat nur die 2,7 proz. Hühnereiweißlösung eine geringe Wirkung auf die Ausflußgeschwindigkeit gezeigt. Auch hinsichtlich des Agaragar ergab sich zwar in Kontrollversuchen, daß es in 2 proz. Lösung eine mäßig verlangsamende Wirkung besitzt, doch muß auch hier gesagt werden, daß in unseren Toxinversuchen solche Konzentrationen sicher niemals auch nur entfernt in Betracht kamen, schon weil die Extraktion und Filtration der Toxine immer mit kaltem Wasser vorgenommen wurde. Wir glauben daher, namentlich in bezug auf die Staphylokokken, die vasokonstriktorische Wirkung der Bakterienfiltrate als eine Toxinwirkung auffassen zu müssen. Bei der Durchströmung mit Staphylokokkenfiltraten fiel auf, daß die Ödembildung an den Froschextremitäten einige Male erheblich stärker war als bei einfacher Ringerdurchströmung oder Adrenalinversuchen. Der Unterschied konnte in einigen Versuchen durch Gewichtsbestimmungen festgestellt werden. In der Minderzahl der Versuche fehlte dieser Unterschied. Da eine mechanische Verstopfung der Gefäße als Ursache für die stärkere Ödembildung in den fraglichen Fällen auszuschließen war, so besteht also ein gewisser experimenteller Anhalt dafür, daß die Toxine die Gefäßwand für die Durchströmungsflüssigkeit durchlässig machen können.

An dem Froschpräparat wurde nun eine Reihe Versuche so angeordnet, daß zunächst einige Zeit mit Bakterienfiltraten durchströmt und dann eine an einem Kontrollfrosch geprüfte Adrenalindosis hindurchgeschickt wurde. Von Bakterienfiltraten kamen zur Verwendung: Staphylokokkenfiltrate, solche von Diphtherie- und Typhusbacillen und Pyocyanaselösungen. Stets ergab sich in den toxinvergifteten **Präparaten** die volle Adrenalinwirkung. Bei den Gefäßen, an welchen die Staphylokokkenverengerung bestand, addierte sich die volle Adrenalinwirkung einfach hinzu.

Bei dieser Versuchsanordnung wirken die Toxine endovasal. Das

entspricht nicht in vollem Umfang den Verhältnissen, die sich bei einer Entzündung im Gewebe abspielen. Hier sitzt der Entzündungsreiz in Form der von den Entzündungserregern produzierten Toxine extravasal in den Lymphspalten, die den Capillaren und den kleinen Arterien und Venen anliegen. Es dringt also das Gift von außen, entgegen dem gewöhnlichen, vom Gefäßinnern in das Gewebe bestehenden Flüssigkeitsstrome, in die Gefäßwand hinein. Das Konzentrationsgefälle des Toxins erfolgt aus dem perivasalen Gewebe durch die Gefäßwand ins Blut. Die sich hierbei und nach der Resorption auf dem Lymphwege im Blut allmählich herstellende Toxinkonzentration scheint aber im übrigen Körper in bezug auf eine Gefäßwirkung dauernd unterschwellig zu bleiben. Wenigstens konnte fern von der Injektionsstelle klinisch bis jetzt nie eine Gefäßerweiterung nachgewiesen werden. Nur im Entzündungsherd selbst, an den Produktionsstellen der Toxine, stellt sich im Gewebe (und vielleicht auch im Blute) die zur Beeinflussung der Gefäßwand nötige Toxinkonzentration her.

Um diesen in vivo gegebenen Verhältnissen bei unserer Fragestellung Rechnung tragen zu können, wurde ein Warmblütergefäßpräparat hergestellt, bei dem, ähnlich wie beim Kaninchenohr, vor dem Versuche eine experimentelle Entzündung gesetzt werden konnte. Ein unseren Anforderungen genügendes Präparat, das auch zur Prüfung der endovasalen Wirkung der Toxine von uns benutzt wurde, ließ sich am Warmblüter in folgender Weise herstellen:

Die Tiere (Katzen, einige Male auch Kaninchen) wurden tief narkotisiert. Dann wurde der ganze Verdauungstraktus von der Cardia des Magens bis zum Rectum exstirpiert. In die Bauchaorta kam kurz oberhalb ihrer Teilung in die Iliacae die zuführende Kanüle zu liegen, während die abführende in die Vena cava inf. eingebunden wurde. Sodann wurde das Tier durch Herzstich getötet. Als Durchströmungsflüssigkeit diente Ringersche Lösung, die einer Vorratsflasche entströmte, welche ebenso wie das Giftgefäß bis zum Halse in einem Wasserbad stand, das durch einen Thermo-Regulator auf der konstanten Temperatur von 40° C gehalten wurde. Sowohl Ringer- wie Giftflasche waren nach dem Prinzip der Mariotteschen Flasche gebaut und so eingestellt, daß die Lösungen aus beiden unter gleichem Druck ausflossen. Die abführenden Gummischläuche mündeten noch innerhalb des Wasserbades zusammen und konnten vermittels Quetschhähnen gesondert geöffnet und verschlossen werden. Die Veränderungen der Weite der durchströmten Gefäßgebiete wurden an der Ausflußgeschwindigkeit aus der Vene gemessen, indem die Tropfenzahl der abfließenden Flüssigkeit in der üblichen Weise am Kymographion registriert wurde. Im großen und ganzen hat sich das beschriebene Warmblüter-Extremitätenpräparat, das in ähnlicher Anordnung wohl auch von anderen



Autoren schon benutzt worden ist, bei unseren Versuchen gut bewährt. Wir können dies durch zahlreiche Adrenalinversuche belegen, bei denen die Einführung einer bestimmten Dosis eine nach Dauer und Intensität immer gleiche konstriktorische Wirkung hatte, die vollkommen reversibel verlief. Das Präparat wurde immer erst für den Versuch benutzt, nachdem eine Konstanz der Ausflußgeschwindigkeit eingetreten war. Manche Präparate zeigten während der ganzen Versuchsdauer eine Tendenz zum Steigen oder Sinken der Ausflußgeschwindigkeit und waren deshalb für messende Versuche ungeeignet. Wir hatten im allgemeinen den Eindruck, als ob beim Warmblüterpräparat während der Ringerdurchspülung die beim Frosch nach einiger Zeit auftretenden Ödeme nicht immer und nicht so stark zu beobachten waren. Auch bei unserer vorübergehenden Toxindurchströmung haben wir (im Gegensatz zum Frosch) keine Anzeichen von größerer Gefäßwanddurchlässigkeit gesehen.

Die Versuche ergaben, daß man unter gewissen Voraussetzungen die Hinterextremitäten der Katze (und des Kaninchens) eine Zeit lang zur Prüfung vasokonstriktorisch wirkender Substanzen benutzen kann. Am wichtigsten ist, um vergleichbare Werte zu erhalten, die Konstanthaltung der Temperatur der Durchspülungsflüssigkeit, die sich durch die gewählte Versuchsmethode in befriedigender Weise herbeiführen ließ. Weniger bedeutungsvoll war, innerhalb gewisser Grenzen natürlich, die Viskosität der Lösungen. 1 proz. Gelatine-Ringer wirkte gar nicht oder unbedeutend verringernd auf die Tropfenzahl. *Adrenalindurchströmungen liefen, wie erwähnt, im Verhältnis zur einströmenden Adrenalindosis quantitativ und reversibel ab.* An den auf Eis aufbewahrten Präparaten ließ sich in der Regel noch nach 24 Stunden eine deutliche Gefäßkontraktion auf Adrenalin feststellen, gegen die ursprüngliche Wirkung war diese allerdings wesentlich herabgesetzt. Einmal fehlte sie ganz. Auch andere Flüssigkeiten, deren Gefäßwirkung am Froschpräparat festgelegt ist, ergaben am Warmblüterpräparat ausgesprochene Gefäßverengerung, die sich durch Spülung mit indifferentem *Ringer* wieder aufheben ließ. *So konnten wir am Katzenpräparat die starke Vasokonstriktion des Leberpreßsaftes, des Hammel-, Schweine- und Rinderserums feststellen.* Auch die aus einem tuberkulösen Kniegelenk gewonnene hydropische Flüssigkeit verengte deutlich.

Von den hier besonders interessierenden Bakterienfiltraten sind die von Staphylokokken, Bakt. coli und Pyocyaneus in Weiterführung der beschriebenen Froschversuche zunächst *endovasal* geprüft worden. *Als übereinstimmendes Resultat ergab sich auch hier eine ziemlich rasch eintretende vasokonstriktorische Wirkung.* In dieser Reihe haben wir strenge Kontrollen aller Art durchgeführt, weil sich nur hierdurch entscheiden ließ, ob die Wirkung als spezifische

Toxinwirkung aufzufassen war. Die Bakterienfiltrate wurden in verschiedener Weise hergestellt. Die Agarkulturen wurden entweder längere Zeit in Ringerscher Lösung aufgeschwemmt, oder die Aufschwemmung erfolgte in destilliertem Wasser, das durch Zusatz der Salze nachträglich in die übliche Ringersche Lösung umgewandelt wurde. In anderen Fällen waren die Bakterien mehrere Tage in stark verdünnten Nährböden (auf 100 ccm Ringer 1 oder 2 ccm Bouillon), in wieder anderen in gewöhnlicher neutraler Bouillon gewachsen, welche dann durch Ringer-Zusatz für den Versuch stark verdünnt wurde. In einigen Versuchen wurde die als Nährboden dienende Bouillon auch unverdünnt zur Durchströmung verwendet. Sämtliche Bakterienfiltrate wurden mit dem Berkefeld-Filter filtriert, so daß wieder nur absolut klare Lösungen zur Verwendung kamen. Die Wirkung aller Filtrate war übereinstimmend eine Gefäßkonstriktion. Als Toxinwirkung durften wir sie in allen jenen Versuchen auffassen, wo die Kontrollösung bzw. der Nährboden keine oder eine auffällig geringere Wirkung zeigte. Dies traf in allen Versuchen zu mit Ausnahme desjenigen, wo wir die Bouillon selbst durch die Gefäße schickten. Diese wirkte infolge ihrer hohen Viskosität und ihres Gehaltes an (spezifisch wirksamen?) Extraktivstoffen schon an sich so stark verlangsamend auf die Ausströmungsgeschwindigkeit ein, daß eine Sonderwirkung der in ihr enthaltenen Toxine nicht zum Ausdruck kam. Unterschiede in der Viskosität der Toxinlösung einerseits und der Kontrollflüssigkeit (Nährboden) andererseits, auf deren verschiedene Wirksamkeit wir unsere Schlüsse gründeten, waren, wie ausdrücklich bemerkt sei, bei den in dieser Versuchsreihe regelmäßig durchgeführten Bestimmungen nie nachweisbar.

Der Grad der Toxinwirkung auf die Gefäßwand in den „positiven" Versuchen war sehr verschieden. Der Ursache dieser Wirkungsdifferenz sind wir nicht nachgegangen. Es dürfte auch schwer sein, hier Gesetzmäßigkeiten aufzufinden, weil der Gehalt der Filtrate an Toxinen inkonstant ist. Die Toxinproduktion und vor allem die Gewinnung der Toxine in die Filtrate rechnet mit vielen Unbekannten. Wir können daher in bezug auf diese Versuche nur die Tatsache festlegen, daß die genannten Bakterienfiltrate auf das Katzenpräparat vasokonstriktorisch wirken. An welcher Stelle des Gefäßsystems die Wirkung angreift, können wir auf Grund unserer Versuche nicht entscheiden. Vermutlich handelt es sich um die kleinen Arterien und um die Capillaren, deren Kontraktilität bei direkter und indirekter Reizung ja erwiesen ist (vergl. F. B. Hofmann, Nagels Handb. d. Physiol. Bd. 1 S. 289).

Die am Warmblüterpräparat zur Entscheidung der Frage angestellten Versuche, ob durch vorhergehende Toxinbeeinflussung der Gefäße die Wirkung des Adrenalins irgendwie alteriert



wird, kamen ohne Ausnahme zu einem negativen Ergebnis. Beim Warmblüter konnten diese Versuche insofern auf zweierlei verschiedene Weise angeordnet werden, als wir die Toxine sowohl von innen her (wie beim Frosch) als von außen her (wie am Kaninchenohr) auf die Gefäßwand einwirken lassen konnten. Im ersteren Falle stellten wir zunächst die Wirkung einer bestimmten Adrenalindosis fest, durchströmten die Extremitäten dann längere Zeit mit Toxin und brachten schließlich wiederum dieselbe Adrenalindosis in die Gefäße. Die Wirkung entsprach regelmäßig jener bei der ersten Applikation. Im zweiten Falle bereiteten wir die Versuchstiere so vor, daß wir mehrere Tage oder Stunden vor dem Versuch durch subcutane und intramusculäre Bakterieninjektionen (Staphylokokken) im Gewebe der Hinterbeine multiple Entzündungsherde setzten, und die Adrenalinprüfung an den diesen Tieren entstammenden Präparaten vornahmen. Ein Teil der Tiere ging an der Infektion zugrunde; andere überlebten und zeigten an den über die ganzen Hinterextremitäten verteilten Injektionsstellen deutliche Zeichen lokaler Reaktion in Form von Ödemen, Druckempfindlichkeit und Schmerz beim Gebrauch der Glieder. Zur Durchspülung des Präparates wurde, um ein Auswaschen der Toxine möglichst zu vermeiden, in diesen Fällen sowohl vor wie nach der Adrenalinapplikation kein reiner Ringer, sondern verdünntes Staphylokokkentoxin benutzt. Die verwendeten Adrenalindosen betrugen 0,5 bis 1 ccm einer Adrenalinlösung 1 : 300000 oder 1 : 400000. Die Wirkung der gleichen Adrenalindosis wurde gleichzeitig an einem nicht infizierten Kontrolltiere geprüft. Auch bei dieser Art des Vorgehens war die Wirkung bei den zu vergleichenden Präparaten immer gleich stark, gleich schnell eintretend und gleich lang anhaltend. Wurde aber bei den Versuchen dieser letzten Gruppe während der Durchspülung Senföl ins Gewebe gespritzt, so kam es zu einer Abschwächung, schließlich zu einer Aufhebung der Adrenalinwirkung. Hier besteht allerdings die Möglichkeit, daß das Adrenalin bei der Berührung mit dem Senföl rasch zerstört wurde.

Fassen wir das Resultat unserer Versuche zusammen, so ergibt sich folgendes:

1. Es ist möglich, die Hinterextremitäten der Katze und des Kaninchens einige Stunden lang zur Prüfung der Wirkung vasokonstriktorischer Substanzen (z. B. des Adrenalins) zu benutzen, wenn die zur Durchströmung benutzte Ringerlösung auf Körpertemperatur gehalten wird. Die Adrenalinwirkung verläuft quantitativ und reversibel. Auch tierische Sera (Hammel-, Rinder-, Schweine-, Menschenserum) wirken auf die Warmblüterpräparate gefäßverengend. Die Wirkung ließ sich meist wieder ganz aufheben.

2. Gewisse bakterientoxinhaltige Flüssigkeiten, vor allem Staphylo-

kokkenfiltrate, wirken infolge ihres Gehaltes an Toxin vom Gefäßinneren aus an überlebenden Gefäßen (Frosch, Katze, Kaninchen) vasokonstriktorisch und zwar tritt die Wirkung ähnlich wie die des Adrenalins ziemlich rasch ein.

3. Die überlebenden Gefäße, die eine zeitlang unter (endovasaler) Toxinwirkung gestanden haben, reagieren auf Adrenalin genau so wie normale, mit Ringer durchströmte.

4. Setzt man am lebenden Tiere (Katze, Kaninchen) durch Staphylokokkeninjektion in die Weichteile der Hinterextremitäten eine Entzündung, so erhält man an den von diesen Tieren hergestellten Gefäßpräparaten die vollkommene Adrenalinwirkung.

5. Unter Entzündungsreiz stehende Gefäße am lebenden Tiere geben in der Regel die volle Adrenalin- und Pituitrinwirkung und kontrahieren sich bei künstlicher Vasokonstriktorenreizung wie normale Gefäße. Manchmal erschien die Wirkung etwas später. Nur in einem Versuch blieb sie aus.

Bei der kritischen Würdigung dieser Resultate fällt vor allem die von den Vorgängen bei der Entzündung am lebenden Tiere abweichende Wirkung der endovasal applizierten Bakterientoxine auf, welche im Sinne einer Gefäßverengerung erfolgt. Wie soll man sich der Tatsache gegenüber stellen, daß die Bakterientoxine am überlebenden (nervenlosen?) Gefäßpräparat bei endovasaler Einwirkung konstriktorisch, am lebenden Tiere bei extravasaler Entstehung aber dilatatorisch wirken? Spritzt man viel stärker reizende Substanzen als Bakterienfiltrate, z. B. Senföl, Alkohol, alkoholische Lösungen von Jod und dergl. ins Gewebe (Haut) oder in den Konjunktivalsack eines Tieres, so tritt zunächst eine stark arterielle Gewebshyperämie ein. Bringt man, wie wir dies wiederholt an unserem Warmblüterpräparat getan haben, diese Substanzen dagegen in die Durchströmungsflüssigkeit, so bekommt man eine starke, meist irreparable Verengerung der Gefäße. Wir haben also hier ein vollkommenes Analogon zu unseren Beobachtungen mit Toxin. Der Angriffspunkt der verschiedenen in die Gefäße gebrachten Substanzen ist vom Gefäßinneren her offenbar ein anderer, als wenn die Substanzen, wie es bei der Entzündung der Fall ist, vom Zwischengewebe aus wirken. Faßt man die Reaktion der Gefäßwand auf als die Folge einer Vasomotorenreizung durch das Toxin oder Senföl, so könnte man annehmen, daß diese bei extravasaler Lagerung einen schwächeren Reiz abgeben als bei intravasaler und daß sie nach einem allgemeingültigen Gesetz im ersteren Falle die Dilatatoren, im zweiten aber die Konstriktoren anregen. Auch an eine anatomische Ursache für die Verschiedenheit der Wirkung könnte man ev. denken, doch liegen bezüglich der Verteilung der Gefäßnerven keine Angaben vor, die in dieser Hinsicht verwertbar wären. Der Annahme einer Konstriktoren-



reizung durch die endovasal wirkenden Toxine steht auch bei unseren Warmblüterpräparaten die Tatsache nicht entgegen, daß das Rückenmark nach Unterbrechung der Blutzirkulation seine Funktion sicher sehr bald einstellte, was beiläufig bemerkt auch zur Folge hatte, daß die Gefäße unserer Präparate vermutlich schon vom Beginn des Versuches an maximal erweitert waren. Denn es ist gar nicht unwahrscheinlich, daß die letzten peripheren Endigungen der Vasokonstriktoren, von denen F. B. Hofmann es für möglich hält, daß sie auch noch nach Abtrennung vom Zentralnervensystem in Dauererregung geraten und die Unterhaltung eines Gefäßtonus mit der Zeit selbst übernehmen können, selbst bei längerer Durchströmung für die Toxine erregbar blieben. Aber wie dem auch sei, jedenfalls ist die Tatsache als solche bemerkenswert, daß man bei Durchströmung der Kalt- und Warmblütergefäße eine Kontraktion der Gefäßwand erhält, die durch eine indifferente Spülung bis zu einem hohen Grade wieder aufzuheben ist. Diese Wirkung kann analog jener pharmakologisch bekannter Stoffe so gedacht werden, daß das Toxin mit den für dasselbe empfänglichen Zellen eine Bindung eingeht, die sich bei der Spülung wieder lösen läßt. Wenn man nun durch ein Gefäßpräparat, das noch eine durch Toxin hervorgerufene Gefäßkontraktion zeigt, Adrenalin schickt, so hätte man denken können, daß dieses durch das in der Gefäßwand noch wirkende Toxin in seiner Wirkung irgendwie modifiziert würde. In Wirklichkeit hat sich aber von einer Änderung der Adrenalinwirkung im positiven oder negativen Sinne nichts nachweisen lassen. Auch bei der anderen Versuchsreihe, wo wir am lebenden Tiere Staphylokokkenkulturen in die Hinterextremitäten injizierten, durften wir erwarten, das Toxin in der Gefäßwand anzutreffen. Aber auch hier war keine Änderung der Adrenalinwirkung nachweisbar. Desgleichen blieb am entzündlich veränderten Kaninchenohr die Adrenalinwirkung erhalten. Eine geringe zeitliche Differenz war hier zuweilen vorhanden, doch fand sich in der Regel (vgl. oben) die volle Adrenalinwirkung vor. Die beiden letzterwähnten Versuchsreihen sind besonders wichtig, weil sie Verhältnisse nachahmen, wie sie sich im Tierkörper oder beim Menschen wirklich abspielen.

Die beschriebenen Ergebnisse machen es wahrscheinlich, daß für die außerhalb der Gefäße liegenden Bakterientoxine und das vom Gefäßinnern her wirkende Adrenalin wohl verschiedene Angriffspunkte anzunehmen sind. Diese Feststellung wäre für die Theorie der Entzündung von wesentlichem Interesse. Bei der gewöhnlichen Entzündung liegen die Bakterientoxine in ihrer höchsten Konzentration außerhalb der Gefäße. Wenngleich sie nun allmählich auch die Gefäßwand durchdringen dürften, so lähmen sie nicht die Angriffspunkte des Adrenalins (in der Gefäßwand liegende sympathische Nervenenden, glatte Muskulatur),



so daß dieses bei Herantritt vom Gefäßlumen aus, wenigstens in den initialen Entzündungsphasen, im Stadium der reaktiven Hyperämie, noch voll wirksam bleibt. Unsere Versuchsresultate passen somit gut zu den von Bruce geäußerten Anschauungen, nach welchen die entzündliche Gefäßdilatation durch einen Axonreflex auf die Vasodilatatoren ausgelöst wird, da sie sich zwar unabhängig von Gehirn und Rückenmark, aber nur bei funktionstüchtigem Zustande der periphersten Teile der Gefäßnerven, d. h. wenn ein Axonreflex noch möglich ist, künstlich erzeugen läßt. Im Zusammenhang mit diesen Erfahrungen weisen unsere Ergebnisse darauf hin, daß es sich bei der entzündlichen Hyperämie eher um einen Reizzustand der Vasodilatatoren als um eine Lähmung der kontraktilen Elemente der Gefäßwand selbst handelt. Allerdings gilt dieser Satz vielleicht nur für den Beginn der Entzündung.



Über Herzvergrößerung bei experimentellen Trachealstenosen.
Ein Beitrag zur Kenntnis der Genese des mechanischen Kropfherzens.

Von

Dr. H. Ströbel.

(Aus dem Ambulatorium der Medizinischen Klinik [Prof. Schittenhelm] und aus der Chirurgischen Klinik [Prof. Graser] zu Erlangen.)

Mit 2 Textfiguren.

(Eingegangen am 13. Dezember 1912.)

Im Jahre 1877 hielt der Züricher Chirurg Rose auf dem Chirurgenkongreß in Berlin einen Vortrag über den Kropftod und die Radikalkur der Kröpfe. In dieser auch heute noch lesenswerten Studie empfiehlt er mit warmen Worten seinen norddeutschen Kollegen die damals vor allem wegen der Gefahr der Verblutung noch in übelstem Rufe stehende Kropfexstirpation. Mit dramatischen Worten schildert er die immer wieder bei Kropfkranken plötzlich beobachteten Todesfälle, die vielfach auch nach gut gelungener Operation noch den Operateur in Schrecken setzen. „Die durch den Kropf hervorgerufene Erweichung der Luftröhre ist es, von der die Hauptgefahr der Kröpfe, der Kropftod, abhängt. Um diese Erweichung der Luftröhre dreht sich das ganze Geschick der Kropfkranken." Doch selbst von dieser ständigen Lebensgefahr abgesehen, sind nach Roses Ansicht die Schädigungen durch die Atmungsbehinderungen noch groß genug, um eine Exstirpation zu rechtfertigen. „In der Tat sehen wir beständig hierbei zwei Folgen, einmal für die Zirkulation und dann für die Atmung eintreten, die schließlich zu bleibenden Veränderungen an Herz, Brustkorb und Kehlkopf führen.

Wenn man bei geschlossenem Mund ein Nasenloch zuhält, muß man stärker und tiefer atmen, um nicht Lufthunger zu bekommen. Dieselbe verstärkte Atemmechanik erfordert die Säbelscheide, sowie dabei die Lichtung verkleinert, ebenso die Erweichung, ja jede Behinderung der Luftwege in ihrerBeweglichkeit durch die Kröpfe. Die Folge dieser forcierten Atemmechanik ist zweierlei. Einmal bewirkt der Widerstand des verstärkten Luftstromes durch Andrängen bei der Exspiration an der Verengung mit der Zeit oft die sekundären bekannten Erscheinungen der Luftstauung, die Trachektasie, die Bronchektasie oder die Alveolarektasie, das Emphysem, welches seinerseits wieder durch die narbenartige Schrumpfung des interstitiellen Bindegewebes und durch Capillaratrophie Stauung und Dilatation im rechten Herzen macht.



Manchmal dagegen wirkt tatsächlich ohne eine Spur von dieser Luftstauung die forcierte Atemmechanik allein direkt auf die Zirkulation und das vielleicht gerade besonders dann, wenn die Erweichung der Trachea kein so wichtiges Hindernis der Exspiration setzt, als die harte Trachea bei einer etwas engen Säbelscheide. Es liegt auf der Hand, daß die verstärkte Inspiration, wie wir sie bei den Kropfträgern ohne auffallende Leiden bemerken und an den Folgen nachweisen können, nicht allein auf die Luftwege aspirierend wirken muß, sondern ebenso auf alle anderen in den Thorax mündenden Kanäle. Von diesen sind es hauptsächlich die Venen und das Zellgewebe, an denen wir die gefährlichsten Folgen bemerken. —

Während so mit Zunahme der Erweichung durch die forcierte Atemmechanik die Halsvenen abnorm gefüllt werden, gilt dasselbe für das rechte Herz, und zwar zunächst für den rechten Vorhof. Je hochgradiger die Atemnot beim Kropf, je länger die Dauer, desto sicherer kann man darauf rechnen, daß sich beim Tode das rechte Herz, insbesondere der rechte Vorhof ausgedehnt findet. Und zwar bleibt es nicht mit der Zeit bei der Ausdehnung, sondern zuletzt leidet darunter die Muskulatur des Herzens selbst, indem sie teils atrophiert, teils fettig degeneriert.“ Das mechanische, meist nach dem Entdecker Rose bezeichnete Kropfherz bildet den Gegenstand der nachfolgenden experimentellen Untersuchungen, das von Kraus beschriebene thyreotoxische Kropfherz berühren sie zunächst nicht.

Der von Rose erhobene Befund, Vergrößerung des rechten Ventrikels bei Stenosen der Atmungswege, wurde von einer Anzahl von Nachuntersuchern bestätigt. Wölfler und Schranz haben diesen Befund ebenfalls erhoben, Kraus erkennt ihn gleichfalls an. Das thyreotoxische Kropfherz führt dagegen nach den Untersuchungen von Kraus, Blauel, Scholz und anderen vorwiegend zu einer Hypertrophie des linken Ventrikels; F. Müller neigt allerdings zu der Ansicht, daß der rechte Ventrikel häufiger betroffen sei. An einem großen chirurgischen Kropfmaterial hat Blauel die Frage des mechanischen und thyreotoxischen Kropfherzens studiert. Er kommt dabei zu den Anschauungen, welche schon früher Minnich vertrat, daß ein „nur unter stenotischer Blutbelastung gebrochenes Herz, ohne irgendwelche Zeichen von Thyreoidismus“ eine Seltenheit sei.

Die Ergebnisse seiner Untersuchungen faßt Blauel folgendermaßen zusammen: „In 40% der Fälle mit mechanischer Einwirkung der Struma findet sich ein mechanisches Kropfherz. Dasselbe äußert sich in einem Breiterwerden oder einer deutlichen Verbreiterung des rechten Herzens. Die Ausbildung des mechanischen Kropfherzens wird begünstigt durch besonders enge und gleichzeitig lange Trachealstenosen, keineswegs ist aber der Grad der Stenose immer maßgebend. Ebensowenig



läßt sich der Einfluß einer längeren Dauer der Stenose auf das Herz eindeutig erweisen. Gerade die am längsten bestehenden Stenosen zeigten keine für unsere Methode erkennbare Wirkung auf das Herz. Ein langes Bestehen des Kropfes ist ohne Bedeutung. Auch die Beschaffenheit der Struma ist für das Herz gleichgültig. Von Einfluß auf die Widerstandskraft des Herzens gegenüber dem schädigendem Einwirken der Stenose ist in gewissem Grade das Lebensalter. Vor allem aber kommt dem schädigenden Einflusse einer gleichzeitigen toxischen Strumawirkung eine Bedeutung für die Entstehung des mechanischen Kropfherzens zu."

Neuerdings hat *Schittenhelm* das Material des medizinischen Ambulatoriums Erlangen in einer Dissertation (von v. *Volckamer*) nach der Frage des Kropfherzens hin, untersuchen lassen. Von 7 Fällen mit vorwiegend mechanischen Störungen fand sich nur bei zweien eine ausgesprochene Herzveränderung und zwar eine Erweiterung des rechten Ventrikels; in 10 Fällen kombinierte sich mit der mechanischen Beeinflussung eine thyreotoxische: 5 mal zeigte sich der rechte, 2 mal der linke Ventrikel vergrößert. In Übereinstimmung mit *Blauel* kommt v. *Volckamer* zu dem Schluß, „daß das mechanische Kropfherz vorwiegend den rechten Ventrikel betrifft, wobei zweifellos eine dazukommende toxische Komponente eine Schädigung des Herzens leichter entstehen läßt." Wie wir sehen, befinden sich alle Untersucher bezüglich des Kropfherzens in erfreulicher Übereinstimmung. Wenn sie auch das rein mechanische Kropfherz *Roses* nicht ablehnen, so neigen sie doch zu der Annahme, daß *auch beim mechanischen Kropfherz die Vergrößerung mehr oder weniger durch eine dazukommenmende thyreotoxische Komponente verursacht werde.*

Die letztere vollständig auszuschließen und lediglich die Wirkung der Stenosenatmung allein zu studieren, ist nur dann möglich, wenn eben keine Struma vorhanden ist. Herr Professor *Schittenhelm* machte mir den Vorschlag, diese Fragestellung experimentell in Angriff zu nehmen. Es galt mit dem *Tierversuch* zu eruieren: *1. Führt eine Luftröhrenstenose zu einer Herzvergrößerung; 2. welchem Teil des Herzens gehört diese Vergrößerung an.*

Als Versuchstiere wählte ich *Katzen*; dieselben sind jederzeit billig zu beschaffen. Es empfiehlt sich, die Tiere vor dem Aufspannen im Käfig mit Chloroform zu narkotisieren; fällt das Tier auf die Seite, so nimmt man es schnell heraus und spannt es auf. Meist reicht dieses Annarkotisieren im Käfig auch für die Operation aus, wenn nicht, so empfiehlt es sich, mit etwas Äther weiter zu narkotisieren, da die Katzen gegen Chloroform extrem empfindlich sind.

Es fragt sich weiterhin, wie macht man am besten eine *gut funktionierende Trachealstenose?* Da die Katzen im Käfig nur sehr





wenig Bewegung haben und da ich andererseits nicht über Vorrichtungen (Tretmühlen) ihnen Bewegung zu verschaffen, verfügte, so mußte ich die Stenose so anlegen, daß auch bei vollkommener Ruhe eine Atmungsbehinderung vorhanden, ein Stridor zu hören war. Diesen Zweck suchten wir zunächst mit Paraffininjektionen in die Umgebung der Trachea zu erreichen; dieses Verfahren bewährte sich jedoch nicht, einerseits gelingt es nämlich nicht, die Trachea zu komprimieren und andererseits bleibt das flüssige Paraffin durchaus nicht an der Einspritzungsstelle liegen; man ist erstaunt, bei Sektionen Paraffinmassen in der Pleurahöhle, resp. auch seitlich am Rumpfe zu finden. Die Gefahr einer Infektion, sowie der Hautgangrän ist ebenfalls eine mißliche Komplikation. Die Eiterung kommt nicht eher zum Stillstand, als bis der Fremdkörper vollständig entfernt ist.

Nach mehrfachen anderweitigen Versuchen mit Umlegen eines Drahtes um die Trachea, Excision eines Teiles der Trachealwand und Naht, bewährte sich lediglich folgende Methode:

Durch Medianschnitt legt man die Trachea frei, schiebt eine Pinzette unten durch, um sie gut heraus zu halten. Dann schneidet man ein Stück Wand von ca. $1^1/_2$ cm Länge und $^3/_4$ cm Breite so heraus, daß die Schleimhaut intakt erhalten bleibt. Man benötigt dazu vor allem ein seht gut schneidendes Messer, das ohne großen Druck die Knorpel durchschneidet. Dann näht man die Knorpelwand mit einigen feinen Seidenfäden, die auch das peritracheale Bindegewebe mit fassen, zusammen, so daß die darunter liegende Schleimhaut nunmehr eine Falte nach innen bildet. Man hat es so in der Hand, die Stenose enger oder weiter zu gestalten, je nachdem, wie man die Fäden zusammenzieht. Dann kommt ein schmaler Jodoformgazestreifen, der aus dem untersten Wundwinkel herausgeleitet wird, auf die Trachea. Die Haut wird vernäht. Am nächsten Tag wird der Streifen entfernt. Die Wunde heilt fast immer per primam intentionem.

Der Vorteil dieses Verfahrens liegt auf der Hand: die Trachea bleibt geschlossen und die Wunde bleibt aseptisch. Ein kleiner Einriß der Schleimhaut, der vielfach nicht zu vermeiden ist, schadet im übrigen meist nicht.

In den ersten Tagen haben die Tiere meist starke Dyspnöe, man hört schon von der Ferne lauten Stridor. Vielfach ist jedoch schon nach einer Woche in der Ruhe keine Atembehinderung mehr nachzuweisen, nur wenn man die Tiere herumtreibt, werden sie leicht dyspnöisch. Solche Tiere habe ich dann noch einmal, manchmal auch dreimal operiert. Ein großer Teil, etwa die Hälfte, stirbt in der ersten Woche nach der Operation; meist magern sie sehr stark ab und gehen ohne nachweisbare Todesursache ein, noch häufiger sterben sie an Pneumonien. Wenn die Tiere die erste Woche nach der Operation

überstehen, so gewöhnen sie sich allmählich an das Atmungshindernis und können monatelang am Leben bleiben. Wir hatten Kater mit guter Stenose, die nach 6 Monaten in relativ gutem Zustand getötet wurden.

Die als Normaltiere angeführten Katzen sind vielfach solche während und in der ersten Woche nach der Operation verendete Tiere. Die nebenstehenden Photographien stammen von Tieren, die 3—4 Monate nach der Operation getötet wurden und zeigen, daß eine gut funktionierende Stenose sehr eng sein muß.

Die weitere Frage war nun die: haben wir eine Methode, um eine Herzvergrößerung mäßigen resp. geringen Grades mit Sicherheit zahlenmäßig nachzuweisen? Wir entschieden uns für die von dem Jenenser Anatomen J. Müller für die Verhältnisse des menschlichen Herzens ausgearbeitete Methode der Abtragung und Wägung der einzelnen Herzabschnitte, eine Methode, die wiederholt auch zum Nachweis von Herzvergrößerungen bei den Laboratoriumstieren angewendet wurde.

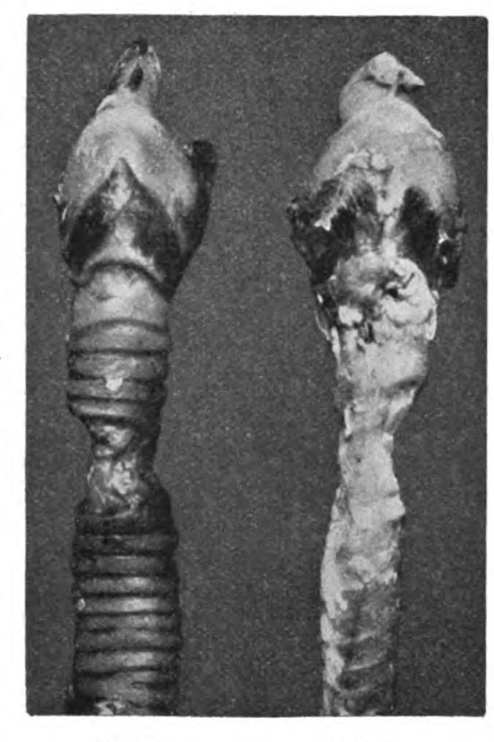


Fig. 1. Stenose 6 Mon. (Nr. 7). Fig. 2. Stenose $4^1/_2$ Mon. (Nr. 9).

Ich erwähne nur die experimentellen Studien von Hasenfeld und Romberg, von Stadler und anderen.

Ich verfuhr folgendermaßen: Nach Abschneidung der Arterien über den Semilunarklappen, werden die Vorhöfe zusammen in der Atrioventrikularfurche, hierauf der rechte Ventrikel vom linken in der Fluchtlinie des Septums abgetragen. Diese Grenzen sind relativ scharf vorgezeichnet, und es gelingt deshalb auch bei dem verhältnismäßig kleinen Herzen der Katze, gut vergleichbare Resultate zu erhalten. Nach Abtragung des rechten Ventrikels bildet der linke zusammen mit dem Septum einen vollständigen, in seinen Wandungen gleichmäßigen Kegel. Ich halte es für vollständig ausgeschlossen, bei der Katze das Septum vom linken Ventrikal auch nur annähernd einmal wie das andere Mal abzutragen; ich habe deshalb darauf verzichtet und linken Ventrikel und Septum als eine Einheit betrachtet und gewogen.

Müller hat bekanntlich in seinen zahlreichen Herzwägungen das Herzgewicht mit dem Körpergewicht in Beziehung gebracht und dabei relativ konstante Verhältniszahlen gefunden. Da das Gewicht gleichgroßer Versuchstiere je nach ihrem Ernährungszustand außerordentlich variiert, so war ich bemüht, für jedes Tier ein Durchschnittsgewicht zu ermitteln. Die Tiere waren meist vor der Operation in gutem Ernährungszustande, einige magerten spontan im Käfig ab, andere im Anschluß an die Operation. Wie ich schon oben ausführte, sind auch die Normalkatzen meist operierte und in der ersten Woche verstorbene Tiere. Ich nahm nun als Körpergewicht stets das Mittel aus dem Anfangsgewichts und dem Gewicht nach eingetretener Abmagerung (Endgewicht). War das nicht zu ermitteln, beispielsweise bei Tieren, die schon während oder kurz nach der Operation starben, oder die bei gutem Ernährungszustand als Kontrollen getötet wurden, so wurde dies Gewicht der Berechnung zugrunde gelegt; zuweilen, besonders bei großen Katzen, trat auch bei gut funktionierender Stenose keine nennenswerte Abmagerung ein. In all diesen angeführten Fällen findet sich dann eine Notiz über den der Berechnung zugrunde liegenden Ernährungszustand. Jedenfalls bin ich sicher, daß in der Tabelle der Normaltiere das Körpergewicht relativ nicht höher angegeben ist, als bei den Stenosentieren. Wenn das durchschnittliche Körpergewicht bei den letzteren etwas höher liegt, so kommt das daher, weil meist nur größere Tiere dauernd eine Stenose vertragen.

Tabelle I. Normaltiere.

Nr.	Körpergewicht			Herzgewicht	Herzgew.: Körpergewicht	Link. Ventr. + Sept.	Rechter Ventr.	Vorhof	Bemerkungen
	Anfangs-	End-	Mittel-						
1	1820	1360	1590	7670	1 : 209	0,66	0,17	0,17	Stenose mit Silberdrahtschlinge um die Tracheen. † 3 Tage post op.
2	1405	985	1095	4050	1 : 270	0,68	0,17	0,15	Nicht operiert. Spontan in 3 Wochen stark abgem. Getötet.
3	3360	—	—	12240	1 : 274	0,67	0,17	0,16	1 Tag nach der Op. erstickt. Guter Ernährungszustand.
4	1935	1525	1730	5200	1 : 330	0,66	0,17	0,17	4 Tage post op. †, Pneumonie.
5	1850	1430	1640	6600	1 : 248	0,61	0,18	0,21	Sponten abgemagert. Getötet. Kein Befund.
6	2538	—	—	9050	1 : 279	0,64	0,16	0,2	Während der Op. gest. Mittelmäßig ernährt.
7	2815	2605	2710	8100	1 : 334	0,64	0,17	0,19	2 Tage post op. †, Pneumonie.
8	3200	2620	2910	12400	1 : 234	0,64	0,17	0,19	Spontan abgemagert, getötet.
9	1950	1450	1700	7150	1 : 240	0,65	0,18	0,17	Allmähliche Abmagerung. Gest.
10	1520	1300	1410	6450	1 : 219	—	—	—	Von Anfang an schlecht ernährt. Gest. Kein Befund.
11	2470	1990	2230	9190	1 : 242	0,68	0,17	0,15	8 Tage post op. †. Lobul. Pneumonie.

Tabelle II. Stenosentiere.

Nr.	Körpergewicht Anfangs-	Körpergewicht End-	Körpergewicht Mittel-	Herzgewicht	Herzgew.: Körpergewicht	Link. Ventr. + Sept.	Rechter Ventr.	Vorhof	Dauer der Stenose	Funktion der Stenose	Bemerkungen
1	2100	1440	1770	10500	1 : 168	0,67	0,16	0,17	3 Mon.	gut	Allmähliche Kachexie. Spontan gest.
2	1780	1520	1650	7020	1 : 235	0,65	0,17	0,18	62 Tage	zeitw. gut	An Pneumonie gest.
3	2030	1470	1750	6650	1 : 263	0,65	0,18	0,17	16 Tage	gut	In schwerkrankem Zustand getötet. Sektion: Kein Befund.
4	2110	1890	2000	11150	1 : 180	0,65	0,19	0,16	22 Tage	gut	2mal operiert; plötzlich tot, anscheinend erstickt.
5	900	1510	1705	7750	1 : 220	0,62	0,20	0,18	2 Mon.	gut	2mal operiert; 1 Monat post op. † (Pneum.).
6	2120	1660	1890	7700	1 : 245	0,65	0,17	0,18	45 Tage	schlecht	Ziemlich abgemagert; wird getötet.
7	2840	2200	2520	10810	1 : 233	0,63	0,18	0,19	6 Mon.	gut	2 Monate lang mit Thyraden gefüttert (jeden 3. Tag 1 Tablette); Abmagerung, wird getötet.
8	2230	1970	2100	7700	1 : 273	0,66	0,17	0,17	5 Mon.	zeitw. gut, nicht schlecht	3mal operiert; 3 Monate Thyraden, nicht abgemag.; wird getötet.
9	3460	3200	3330	15300	1 : 217	0,69	0,15	0,16	4½ Monat	gut	2 Mon. Thyraden; in gutem Ernährungszustand getötet.
10	2730	2630	2680	11000	1 : 243	0,64	0,17	0,19	4½ Monat	gut	Nicht abgemagert; wird getötet.
11	2740	1720	2230	10600	1 : 210	0,61	0,18	0,21	4½ Monat	gut	Allmähliche Kachexie. Spontan gest.

Zu den vorstehenden Tabellen muß ich noch einige Erläuterungen geben:

Die Rubrik H.G.: K.G. bezeichnet das Verhältnis von Herzgewicht zu Körpergewicht. Die Rubrik 4 der Tabelle 2 bezeichnet die relativen Gewichte der einzelnen Herzabschnitte, des L.V. (plus Septum), R.V. und der Vorhöfe, das Gesamtgewicht des Herzens ist dabei als 1 angenommen.

Aus den vorstehenden Tabellen ist folgendes ersichtlich:

Das mittlere Herzgewicht bei den Normaltieren beträgt 8000 mg
,, ,, ,, ,, ,, Stenosentieren ,, 9653 ,,
,, ,, Körpergewicht ,, ,, Normaltieren ,, 2082 g
,, ,, ,, ,, ,, Stenosentieren ,, 2147 ,,
Das Verhältnis H.G.: :K.G. beträgt somit bei den Normaltieren 1: 260
Stenosentieren 1: 222

Es war von Interesse, festzustellen, ob vielleicht die Herzvergrößerung bei **Hinzukommen des thyreotoxischen Moments** sich in höherem Grade entwickeln würde. Wir haben zu diesem Zweck einige



Katzen mit guten Stenosen mit Thyroidea gefüttert, mit Mengen die nicht zu stärkerer Kachexie führten. Wenn man die Tabellenwerte vergleicht, so kann man keinen Einfluß konstatieren. Im übrigen sind die diesbezüglichen Versuche zu wenig zahlreich, als daß daraus ein bindender Schluß gezogen werden könnte.

Zusammengefaßt ergeben sich folgende Schlußsätze:

1. Katzen mit Trachealstenosen akquirieren eine Herzvergrößerung, die sich durch die Wägemethode einwandfrei nachweisen läßt. Bei der Kleinheit des Katzenherzes ist es jedoch nicht möglich, zu entscheiden, welchem Herzabschnitt die Vergrößerung hauptsächlich angehört.

2. Aus diesen Tierversuchen ist zu schließen, daß auch bei Menschen ein stenosierender Kropf eine Herzhypertrophie im Sinne Roses auslösen kann, ohne daß dabei eine thyreotoxische Komponente mitzuwirken braucht.

Literaturverzeichnis.

Blauel, Über das Verhalten des Herzens bei Struma. Beiträge z. klin. Chir. **62**, H. 1.
v. Eiselsberg, Die Krankheiten der Schilddrüse. Deutsche Chirurgie, Lief. 38.
W. Gittermann, Struma und Herzkrankheiten. Berl. klin. Wochenschr. 1907 Nr. 46.
Hasenfeld und Romberg, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **39**.
Kocher, Die Pathologie der Schilddsüse. Verhandl. d. 23. Kongr. f. inn. Medizin. München 1906.
Kraus, Über das Kropfherz. Wiener klin. Wochenschr. 1899, Nr. 15.
— Über Kropfherz. Deutsche med. Wochenschr. 1906, Nr. 47.
— Die Pathologie der Schilddrüse. Verhandl. d. 23. Kongr. f. inn. Medizin, München 1906.
Münnich, Das Kropfherz und die Beziehungen der Schilddrüsenerkrankungen zu dem Kreislaufapparat. Leipzig u. Wien 1903.
Fr. Müller, Verhandl. d. 23. Kongr. f. inn. Medizin, München 1906.
W. Müller, Massenverhältnisse des menschlichen Herzens. 1883.
Rose, Über den Kropftod und die Radikalkur der Kröpfe. Archiv f. klin. Chir. **22**.
Stadler, Experimentelle und histologische Beiträge zur Herzhypertrophie. Deutsches Archiv f. klin. Medizin **21**.
Schranz, Beiträge zur Theorie des Kropfes. Archiv f. klin. Chir. **34**.
Stiebel, Beitrag zur Lehre vom Kropfherzen. Inaug.-Diss. München 1907.
v. Volckamer, Ein Beitrag zu den Beziehungen zwischen Struma und Herz. Inaug.-Diss. Erlangen 1912.
Wölfler, Die chirurgische Behandlung des Kropfes. Hirschwald. Berlin 1887.



Elektrokardiographische Studien über Narkose.

Von

Dr. **Adolf F. Hecht** und Dr. **Edmund Nobel.**

(Aus der k. k. Universitätskinderklinik in Wien [Vorstand: Prof. Dr. C. Freiherr v. Pirquet].)

Mit 15 Textfiguren.

(*Eingegangen am 17. Januar 1913.*)

Die herzschädigende Wirkung des Chloroforms ist seit sehr langer Zeit bekannt. Abgesehen davon, daß die zur Narkose benötigte Chloroformkonzentration nur um ein Geringes überschritten zu werden braucht, um als eklatantes und schweres, das weitere Leben bedrohendes Herzgift zu wirken, liegt eine Hauptgefahr der Narkose darin, daß die individuelle Empfindlichkeit dem Chloroform gegenüber eine außerordentlich variable ist. Die Erkenntnis der Tatsache, daß die zur Narkose benötigte Chloroformkonzentration im Blute der toxischen, die Herztätigkeit gefährdenden so nahe liegt, hat denn auch die immer wiederholten Warnungsrufe laut werden lassen, welche fordern, daß jede Narkose besonders vorsichtig eingeleitet und fortgeführt werden müsse, unter genauester Beobachtung des Patienten und Vermeidung jeder Überdosierung. Kionka hat darauf hingewiesen, daß bereits ein Volumprozentgehalt der Atmungsluft von 0,5—1,3 an Chloroform zur Erzielung tiefer Narkose genügt. Für beiläufig diese Konzentrationsgrenze hat Rosenfeld am Kaninchen den experimentellen Nachweis geführt, daß eine plötzliche Überladung des Herzens mit Chloroform und dadurch bedingter Herzstillstand nicht zu befürchten ist, weil sich eine Summationswirkung nicht einstellen kann; denn Chloroform wird ja nur so lange vom Organismus aufgenommen, bis der Partialdruck in demselben dem der eingeatmeten Luft gleich geworden ist. Wird diese Vorischtsmaßregel aber unbeachtet gelassen, so kann es geschehen, daß bei Übertritt zu großer Chloroformmengen ins Blut die Herztätigkeit plötzlich versagt. Andererseits darf aber nicht verkannt werden, daß beim Menschen, auch schon durch einen zur Erzielung einer richtigen Narkose erforderlichen Gehalt des Blutes an Chloroform, die Herztätigkeit in ungünstigem Sinne beeinflußt werden kann. (Sherrington und Sowton.)



Es liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit, eine genaue Analyse der Narkoseerscheinungen, des Blutdruckabfalls, der Lähmung des Vasomotorenzentrums, oder der zwei Arten der Todesursachen (Atmungslähmung — Herzlähmung) zu geben. Diesbezüglich darf auf die ausgezeichnete Darstellung dieses Gegenstandes in Meyer-Gottliebs „Pharmakologie“ hingewiesen werden, wo auch die einschlägige Literatur eingehende Berücksichtigung fand.

Die Zahl der Arbeiten, die sich mit diesem Gegenstand befassen, ist Legion, ihre Resultate aber sind ziemlich einheitlich dahingehend, daß bei höherer Konzentration Chloroform zuerst Herzstillstand, und bei niederer zuerst Atemstillstand verursacht, eine Tatsache, die schon dem englischen Chloroform-Komitee (1864) bekannt war, und von Gaskell und Shore 1893 bestätigt wurde. Trotz der ausgedehnten Literatur über die allgemein herzschädigende Wirkung des Chloroforms, ist die Zahl derjenigen Arbeiten, die sich mit der genauen Analyse der Art dieser Störungen befassen, noch ziemlich gering. Es spricht zwar schon Knoll (1878) bei seinen Untersuchungen „Über die Wirkung von Chloroform und Äther auf Atmung und Blutkreislauf“ von „Wogen und Wühlen“ des Herzens, von Arrhythmien, von Auftreten mehrerer Vorhofspulse auf einen Ventrikelpuls. Es war ihm also trotz der damals relativ primitiven Untersuchungsmethodik und dem unentwickelten Stand der Lehre von der Arrhythmie nicht entgangen, daß außer der in diastolischem Herzstillstand und Dilatation zum Ausdruck kommenden Herzlähmung, auch myoerethische und Überleitungsstörungen im Verlaufe der Narkose auftreten können.

Eingehender beschreibt die myoerethischen Erscheinungen während leichter Chloroformnarkose Mc. William, der bei einem Chloroformgehalt der Einatmungsluft von 0,5—1,5%, aber nicht darüber, vorzeitige Kontraktionen, manchmal in Form der Bigeminie gefunden hat.

Lewy fand bei einem Chloroformgehalte unter 1% bei Katzen rapide Herzaktion mit hohem oder mittlerem Blutdruck und gewisse Irregularität, weiterhin alsbald Herzschwäche. Bei hoher Chloroformkonzentration beobachtete er jedoch regelmäßig Ausfälle, also Reizleitungsstörungen. Denselben Befund konnte er mit Lewis bei geringer Chloroformkonzentration erheben, und sie führten den elektrokardiographischen Nachweis, daß sich eine hochgradige Extrasystolie, die besonders von der Spitzengegend des linken Ventrikels ihren Ausgangspunkt nimmt, entwickelt. Bei hoher Chloroformkonzentration tritt diese Erscheinung nur dann auf, wenn auch kleinere Adrenalinmengen injiziert worden sind. Wenn man aber bei niederer Chloroformkonzentration noch dazu Adrenalin verwendet, kommt es zu einer so multiplen Extrasystolenbildung, daß daraus Kammerflimmern resultiert, eine Erscheinung, die offenbar auch durch Acceleransreizung,

hervorgerufen werden kann, und die Knoll mit dem Ausdrucke „Wogen und Wühlen“ des Herzens beschrieben hat.

In jüngster Zeit hat Rasche im Tierexperiment mit Hilfe der Engelmannschen Suspensionsmethode bei der Chloroformnarkose Überleitungsstörungen registrieren können.

Man bemühte sich nun schon seit langem jene üblen Zufälle bei der Narkose, welche auf Lähmungserscheinungen von Seite des Herzens beruhen, zu vermeiden, und es lag hierbei nahe, die pharmakodynamische Wirkung des Atropins zu diesem Behufe heranzuziehen. Dem Atropin kommt ja bekanntlich nicht nur eine spezifisch lähmende Wirkung auf das autonome Nervensystem zu, sondern auch, wie Gaskell zuerst nachgewiesen hat, eine direkt „erregerkräftigende Wirkung“. Tatsächlich gelang es Luchsinger und Sokoloff ein durch Chloroform zum Stillstand gebrachtes Herz durch Atropin wieder zum Schlagen zu bringen. Luchsinger führte den eindeutigen Nachweis, daß Atropin nicht lediglich durch Ausschaltung des Hemmungsmechanismus wirken kann, indem er von Atropin auch dann noch eine Wirkung sah, wenn er den Hemmungsmechanismus durch Apomorphin komplett ausgeschaltet hatte.

Es ist nach dem Vorerwähnten sehr wohl einzusehen, daß das Atropin von vornherein in der Dosis von $^1/_2$ mg injiziert, direkt reflektorische Herzhemmung zu verhindern imstande ist; man machte sich diese Tatsache in Amerika schon seit langer Zeit zunutze, wo man, allerdings in der Regel nur zur Vermeidung der Nebenerscheinungen und Nachwirkungen der Chloroformnarkose, vorher Atropin zu injizieren pflegt. Ein weiterer Vorteil des Atropins liegt auch darin, daß es die Fähigkeit besitzt, das Respirationszentrum zu erregen und so die Atmung zu vertiefen. Diese erregende und reizende Wirkung des Atropins kann allerdings bei ungeschickter und unvorsichtiger Dosierung in eine lähmende umschlagen, wodurch manche Mißerfolge im Experiment erklärt werden können.

Wir hatten einmal Gelegenheit, eine Chloroformnarkose an einem Kinde elektrokardiographisch zu verfolgen. Ein sechsjähriges Mädchen mußte in der fünften Woche einer Scharlacherkrankung einer Aufmeißelung des Proc. mastoideus unterzogen werden. Trotzdem das Kind bereits sehr elend war, und, wie sich bei der Obduktion — es starb zwei Tage nach dem Eingriff — herausstellte, an einer schweren Myokarddegeneration litt, ertrug es durch 20 Minuten die Chloroformnarkose ausgezeichnet. Innerhalb dieser Zeit wurden zehn elektrokardiographische Kurven bei Ableitung: rechter Arm, linkes Bein, geschrieben. Dieselben ergaben die ja längst bekannte geringe Pulsverlangsamung, ohne irgendeine andere Veränderung des Elektrokardiogramms.

Trotzdem also eine klinische Narkose bei ungestörtem Verlauf kaum

elektrokardiographische Veränderungen ergeben dürfte, unternahmen wir es, diese Methode zum Studium der üblen Zufälle während der Narkose im Tierexperiment heranzuziehen. Nur mußten wir zu diesem Behufe mit starker Überdosierung (50fach und mehr) arbeiten, da wir ja nicht darauf rechnen konnten, Versuchstiere zu finden, die gegen Chloroform abnorm empfindlich sind.

Eigene Versuche.

Wir haben 31 Versuche u. z. an 1 Javaaffen, an 15 Hunden und 15 Kaninchen angestellt. 2 Hunde haben wir mit Äther, und einen zuerst mit Äther und dann mit Chloroform narkotisiert. Die Kaninchen erhielten alle Chloroform und ebenso die anderen Hunde. Die in der chirurgischen Klinik übliche Art der Narkose, nämlich die Tropfnarkose, haben wir bei drei Kaninchen und einem Hunde in Anwendung gezogen. Da in diesen Fällen frühzeitig Atmungsstillstand eintrat, der die Fortführung unserer Versuche verhinderte, so haben wir in allen anderen Fällen es vorgezogen, künstliche Atmung durch eine Trachealkanüle einzuleiten. Die Tracheotomie wurde unter Urethan- oder leichter Äthernarkose vorgenommen; einige größere Tiere hatten vorher auch Morphium bekommen. Der durch letzteres bedingte Vagustonus wird durch die folgende Abbildung illustriert (s. Fig. 2).

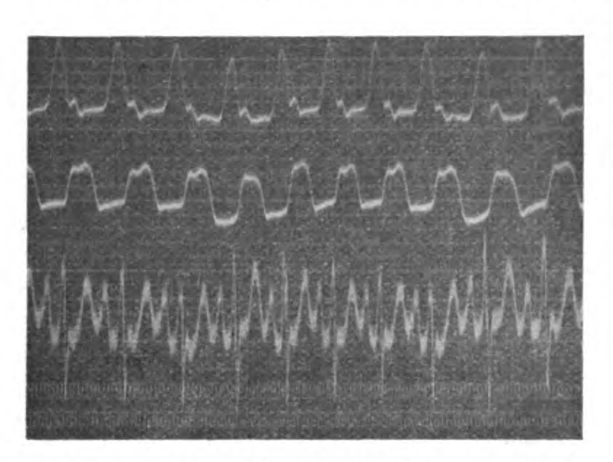


Fig. 1. Versuch vom 11. XI. 1912 (Nr. 29, Kurve 1). Verkl. auf 4/5. Normalkurve in Urethannarkose bei intakten Vagis.

In den letzten sechs Versuchen erschien es uns zweckmäßig, zugleich mit dem Elektrokardiogramm vermittels der Engelmannschen Suspensionsmethode die Vorhofs- und Kammeraktion auch mechanisch zu registrieren. Zu diesem Behufe wurde unter tiefer Äthernarkose der Thorax eröffnet, und ein Suspensionshäkchen am rechten Herzohr und ein anderes am Conus pulmonalis eingesetzt. Die Thoraxeröffnung ermöglichte uns gleichzeitig, die Veränderungen der Herzaktion (Cyanose, Dilatation) unmittelbar zu verfolgen. In den letzten 2 Versuchen wurde überdies der Blutdruck in der Arteria femoralis mittels eines Quecksilbermanometers kontrolliert. Wir haben zum Zweck einer genauen Dosierung des Chloroformgehaltes der Luft den handlichen Narkosehahn von H. H. Meyer benützt. Wenn man in das Röhrensystem des Atmungs-

apparates zwei Narkosehähne einschaltet, ist eine sehr exakte Dosierung des Chloroforms (bis auf wenige Prozente genau) möglich.

Die elektrokardiographische Untersuchung wurde immer durch Ableitung vom Oesophagus und Mastdarm vorgenommen, und die Empfindlichkeit bei 1 Millivolt = 1 cm erhalten.

Als Beispiel für den Verlauf eines Narkoseversuches mit Chloroform führen wir aus unserem Protokoll den Versuch 30 an, der an einem $16^1/_2$ kg schweren Hunde vorgenommen wurde. Nach vorheriger intravenöser Einspritzung von 100 cm³ 10 proz. Urethanlösung wurde der Hund tracheotomiert, und unter Volläthernarkose der Thorax eröffnet. Der Blutdruck wurde an einem Quecksilbermanometer in der rechten Arteria femoralis gemessen, die Nervi vagi wurden intakt gelassen. Bereits

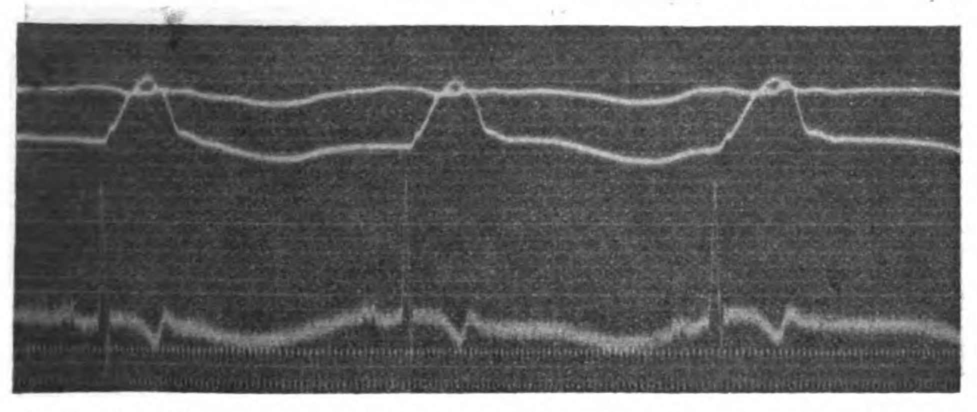


Fig. 2. Versuch vom 7. XI. 1912 (Nr. 28, Kurve 1). Verkl. auf $^4/_5$. Hund 9 kg schwer, nach 0,30 Morphin subcutan.

eine halbe Minute nach Beginn der Narkose mit 50 proz. Chloroform, fanden wir einen Abfall des Blutdrucks von 90 auf 35 mm Hg. Der Puls in der Femoralis wurde schwach, das Herz begann sich zu blähen; nach weiteren 30 Sekunden betrug der Blutdruck bereits Null, es stellte sich eine Bradykardie, die alsbald in Herzstillstand überging, ein. Die P- und T-Zacken im Elektrokardiogramm wurden diphasisch. Während des kurz dauernden Herzstillstandes erwies sich das Herz mechanisch erregbar, und Luftdurchleitung durch 2 Minuten genügte, um es wieder zum Schlagen zu bringen. Der Blutdruck stieg während der Luftdurchleitung rasch auf 70 mm und bei neuerlichem Beginn der Narkose mit 50 proz. Chloroform erreichte er sogar 100 mm Hg; alsbald stellten sich jedoch die oben geschilderten Erscheinungen neuerdings ein, der Druck sank auf 50 mm Hg. Es trat Pulsverlangsamung auf, die P-Zacke wurde diphasisch. Da die Erscheinungen immer mehr zunahmen, wurden nun unter Fortführung der Narkose $2^1/_2$ mg Atropin intravenös injiziert, worauf unter Pulsbeschleunigung die Vorhofszacke in der Suspensionskurve wieder auftrat; die Nachschwankung wurde diphasisch

die R-Zacke klein und gespalten, doch konnte auch Luftatmung das Herz nicht zu kräftigen Kontraktionen mehr bringen. Es wurde sogar Herzmassage versucht, die aber zu Flimmern führte.

Wenn wir unsere Versuchsergebnisse mit Rücksicht auf die zeitliche Aufeinanderfolge der Erscheinungen überblicken, so fällt vor allem kurz nach Einleitung der Narkose die Verschlechterung der Herzaktion auf, die sich bereits bei der Inspektion des Herzens in Blähung, cyanotischer Verfärbung, und Abnahme der Kontraktionsstärke kundgibt.

Gleichzeitig sieht man in der Suspensionskurve, und zwar zunächst ausgiebiger in der des Vorhofs als der des Ventrikels, eine Abnahme der

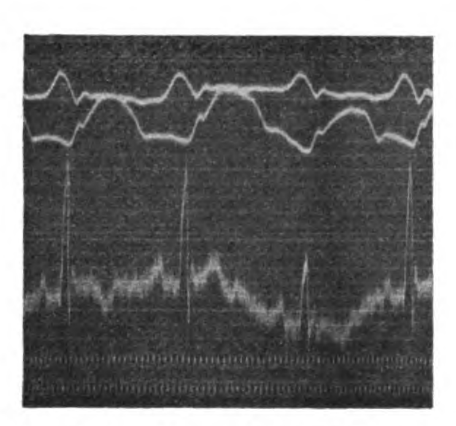


Fig. 3. Versuch vom 12. XI. 1912 (Nr. 30, Kurve 1). Normalkurve. Verkl. auf 4/5. Diphasische T-Zacken.

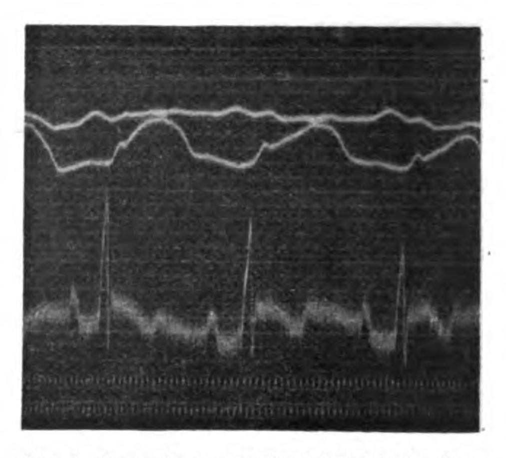


Fig. 4. Versuch vom 12. XI. 1912 (Nr. 30, Kurve 2). Verkl. auf 4/5. Flacherwerden der Vorhofssuspensionskurve, weniger der Ventrikelsuspensionskurve. Beginnende Bradykardie.

Ausschläge, während im Elektrokardiogramm noch keine wesentlichen Veränderungen nachweisbar sind. Von den Kurven, welche dem oben beschriebenem Versuche entnommen sind, zeigt die Fig. 3 ein normales Elektrokardiogramm mit kräftigen Ausschlägen von Seite des Vorhofs und des Ventrikels in der Suspensionskurve.

Die R-Zacken schwanken mit der Atmungsphase und sind inspiratorisch kleiner, die Nachschwankung ist deutlich diphasisch mit dem negativen Anteil voran, was nach den Untersuchungen von Rothberger und Winterberg auf einen hohen Vagustonus zu beziehen ist. Der Druck beträgt hiebei vor Beginn des Versuches 90 mm Hg, die Pulsfrequenz beiläufig 136 (s. Fig. 3).

In der nach Beginn der Narkose unmittelbar anschließend geschriebenen Kurve sieht man bereits bei einem Druckabfall von 90 auf 35 mm Hg und schwachem Puls in der Femoralis einen deutlich flacheren Anstieg der Ventrikelsuspensionszacke, und eine sehr beträchtliche Verkleinerung der Vorhofszacke, Erscheinungen, die mit Blähung

und cyanotischer Verfärbung des Herzens einhergingen; gleichzeitig ist die **Pulsfrequenz auf etwa 120 abgesunken** (s. Fig. 4).

Kaum wurde die Narkose mit 50 proz. Chloroform eine halbe Minute hindurch weiter fortgeführt, als bei zunehmender Bradykardie bis auf 75 und einer Überleitungszeit von 0,19 Sekunden, die Suspensionskurve des Ventrikels niedriger und noch flacher verlaufend wurde, eine Vorhofssuspensionskurve überhaupt nicht mehr nachweisbar war, und der Blutdruck auf Null absank. Die P-Zacke ist diphasisch geworden, mit dem positiven Anteil voran (s. Fig. 5).

Da ein großer Teil der Erscheinungen während der Chloroformnarkose auf Erregung des nervösen Hemmungsmechanismus zurück-

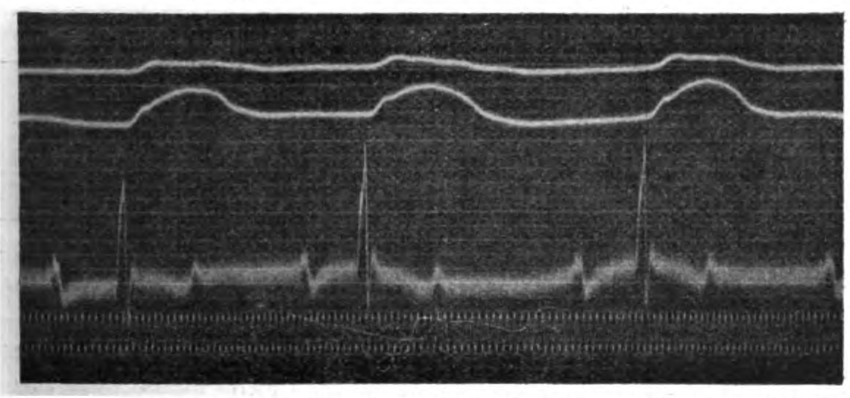


Fig. 5. Versuch vom 12. XI. 1912 (Nr. 30, Kurve 3). Verkl. auf 4/5. Keine Vorhofsausschläge in der Suspensionskurve. Bradykardie ausgesprochen. — Diphasische P-Zacken.

geführt werden dürfte, so haben wir von beiden uns zu Gebote stehenden Mitteln, **Vagusdurchschneidung** und **Atropinwirkung,** Gebrauch gemacht, um die Störungen näher zu analysieren.

Die Wirkung der Vagusdurchschneidung bei bestehender Bradykardie mit normaler Überleitung zeigt Versuch 31. In diesem Versuche wurde 13 Minuten nach Beginn der Narkose (zuerst 33-, dann 50 proz. Chloroform) die Herzaktion so schwach, daß nur noch eine ganz niedrige Suspensionskurve des Ventrikels und keine von Seite des Vorhofes zu sehen war. Das Herz war gebläht, der Druck auf Null gesunken, und es bestand gleichzeitig bei normaler Überleitung eine hochgradige Bradykardie von etwa 70 Schlägen in der Minute. Unmittelbar nach der Vagotomie stellte sich, b e i F o r t d a u e r d e r N a r k o s e, in der Suspensionskurve eine deutliche Vorhofszacke ein, die Frequenz hob sich bis auf etwa 166, ein Anstieg des Blutdruckes war aber nicht zu konstatieren (s. Fig. 6 a und b).

Trotz dieses zweifellosen Erfolges der Vagusdurchschneidung stellte sich 4 Minuten später, bei Fortdauer der Narkose mit 50 proz. Chloroformmischung, nach vorherigem Block 1 : 2, k o m p l e t t e D i s s o z i a t i o n



ein, obwohl auch noch eine intravenöse Atropininjektion von $2^1/_2$ mg vorgenommen worden war. — Die folgende Abbildung zeigt die stets wechselnden Bilder der kompletten Dissoziation mit Kammerautomatie links (s. Fig. 7).

Da es in diesem Versuche trotz Vagusdurchschneidung und voller Atropinwirkung zu Block kam, müssen wir eine Chloroformvergiftung

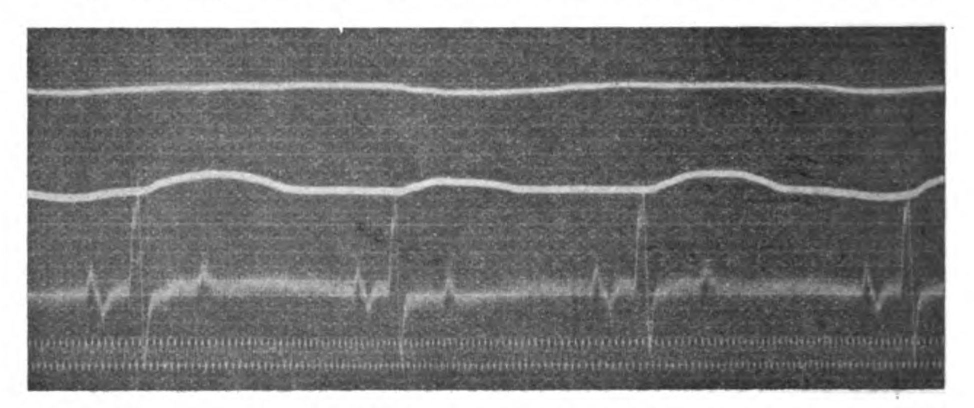


Fig. 6a. Versuch vom 14. XI. 1912 (Nr. 31, Kurve 6). Verkl. auf $^4/_5$. Bradykardie bei normaler Überleitung. Frequenz ca. 70. Keine Vorhofssuspensionskurve, flache Ventrikelausschläge in der Suspension.

des Überleitungssystems selbst annehmen, einen Befund, den wir auch sonst noch zweimal erheben konnten. In einem Falle handelte es sich um einen $4^1/_2$ kg schweren Hund, der vor Beginn der Narkose $2^1/_2$ mg(!) Atro-

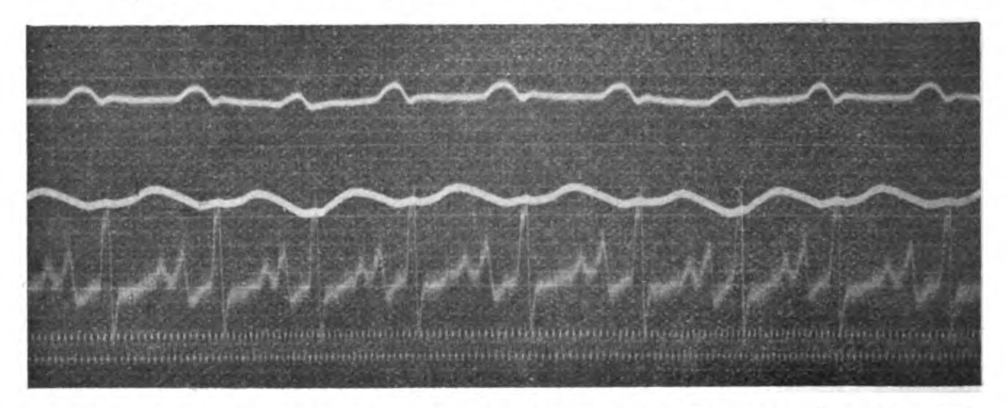


Fig. 6b. Dasselbe. Verkl. auf $^4/_5$. Nach beiderseitiger Vagotomie Frequenzzunahme auf ca. 166. Vorhofszacken in der Suspensionskurve.

pin bekommen hat, und bei dem sich trotzdem während der Narkose Dissoziation entwickelte. Auch bei dem Versuche am Javaaffen stellte sich alsbald nach Beginn einer Tropfnarkose mit Schleichscher Mischung Halbrhythmus ein, der durch eineAtropineinspritzung nicht zu beheben war.

Weiterhin wollten wir feststellen, wie ein Chloroformnarkoseversuch bei einem von vornherein vagotomierten Tiere verläuft. Zu

diesem Zwecke verweisen wir auf den Versuch 26. Ein 18 kg schwerer Schäferhund vertrug nach beiderseitiger Vagotomie durch 30 Minuten 50 proz. und nach einer Pause durch weitere 30 Minuten 100 proz. Chloroformgemisch, wobei trotz offenkundiger, geringgradiger Verschlechterung der Herztätigkeit der Puls gut blieb.

Andererseits haben wir auch in einem unserer Versuche, an einem $4^1/_2$ kg schweren Hunde, eine halbe Stunde vor Beginn der Narkose 2 mg Atropin subcutan verabreicht und dabei nach Eintritt der typischen Tachykardie die Chloroformnarkose mit 50 proz. Chloroformmischung begonnen. Innerhalb 10 Minuten stellte sich nun eine allmählich zunehmende Verlangsamung der überaus frequenten Schlagfolge ein. Darauf führten wir konzentriertes Chloroformgemisch zu, worauf nach 5 Minuten diphasische Vorhofsschläge in der Frequenz von 60, aber keine Ventrikelaktion mehr auftrat. Wir ließen sodann die Narkose weg, und bei ausgiebiger künstlicher Atmung trat nach 2 Minuten wieder eine regelmäßige Schlagfolge, aber mit kompletter Dissoziation, auf.

Während wir also in 3 Fällen trotz Vagotomie oder Atropin, Reizleitungsstörungen auftreten gesehen haben, haben wir in einer anderen Reihe von Fällen solche Störungen, nachdem sie schon eingetreten waren, nach einer intravenösen Atropineinspritzung, oft selbst bei Fortdauer der Narkose schwinden oder zumindest sich erheblich bessern gesehen. Ein gutes Beispiel, für eine derartige Atropinwirkung bietet der

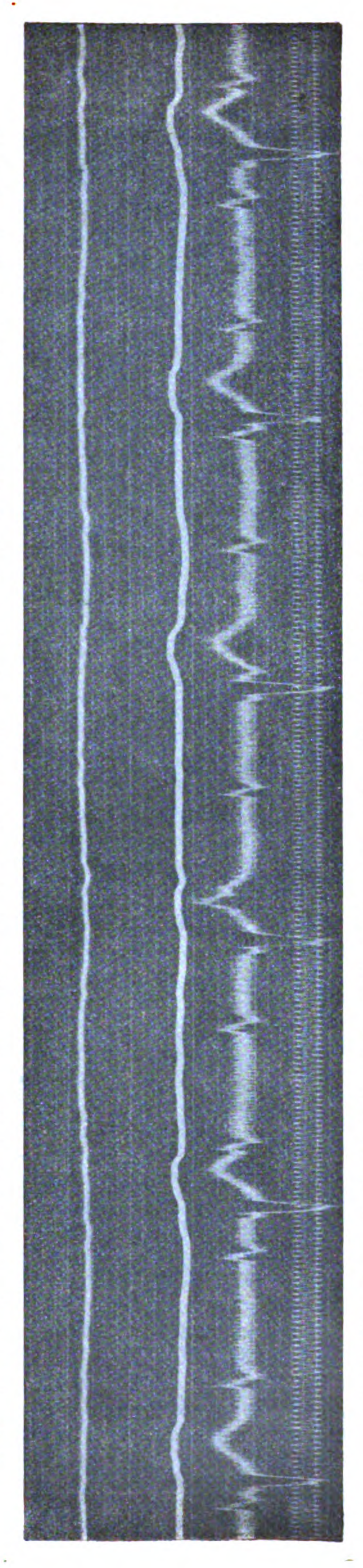


Fig. 7. Versuch vom 14. XI. 1912 (Nr. 31, Kurve 9). Verkl. auf 4/5. Dissoziation (nach Atropin). Kammerautomatie vom l. Ventrikel ausgehend.

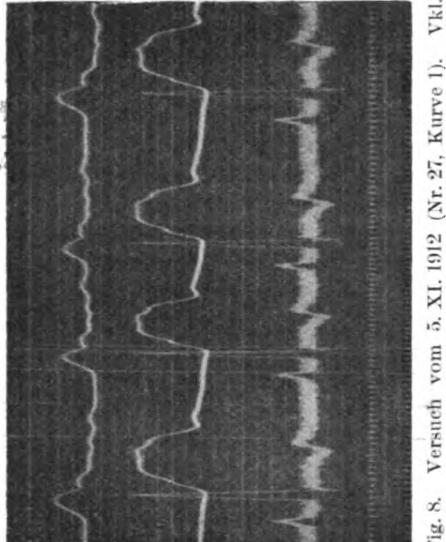


Fig. 8. Versuch vom 5. XI. 1912 (Nr. 27, Kurve 1). Vkl. auf 4/5. Normalkurve.

Versuch 27, den wir in folgendem kurz anführen wollen.

Versuch 27.

Spitz, 14 kg schwer, bekommt um 2 Uhr 20 Min. 14 g Urethan subcutan. Da hierauf keine Narkose eintritt, werden um 3 Uhr 45 Min. 10 ccm 3 proz. Morphinlösung subcutan nachgespritzt. Die Nervi vagi wurden intakt gelassen. Tracheotomie und Einleitung von Thoraxeröffnung wurden in der üblichen Weise vorgenommen.

Die beifolgende Fig. 8, die 1 Min. nach 50 proz. Chloroformmischung aufgenommen wurde, zeigt einen deutlichen Vagustonus. 2 Min. später war das Herz gebläht, die Kontraktionen wurden schwächer, es stellte sich zunehmende Pulsverlangsamung ein, die Vorhofszacke verschwand in der Suspensionskurve bei noch normaler Überleitung. In den folgenden 5 Min. war keine wesentliche Veränderung zu konstatieren.

In der 11 Min. nach Beginn der Narkose aufgenommenen Kurve erschien sogar die Vorhofszacke wieder deutlicher (4 Uhr 37 Min.).

4 Uhr 45 Min. Das Herz ist gebläht, der Vorhof schlägt schlecht, es besteht indes keine sichtbare Störung der Schlagfolge.

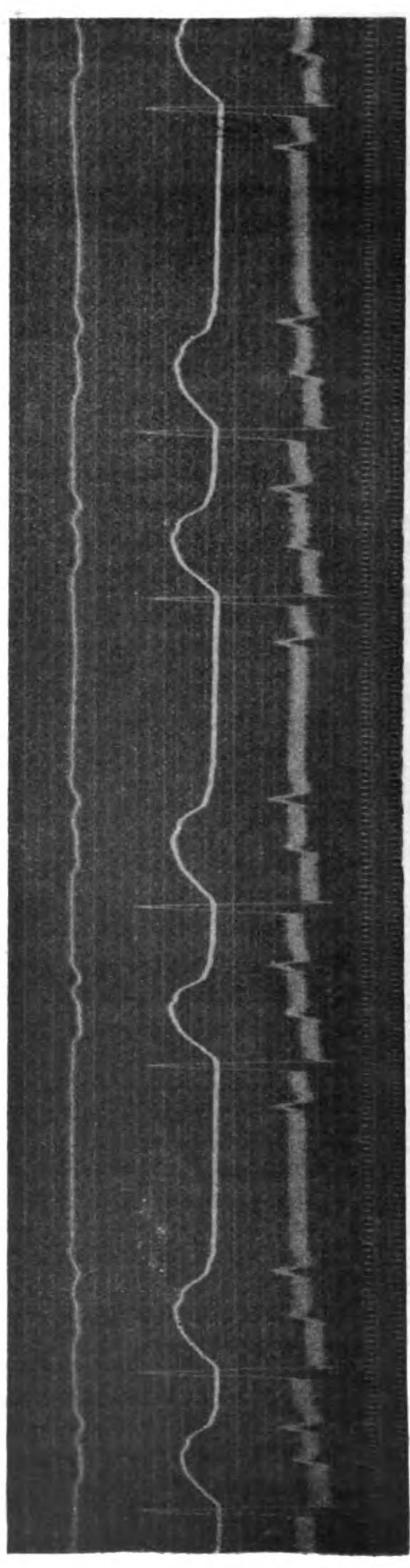


Fig. 9. Versuch vom 5. XI. 1912 (Nr. 27, Kurve 13). Vkl. auf 4/5. Block 2:1, abwechselnd mit 1:1. Keine Vorhofszacken in der Suspensionskurve.

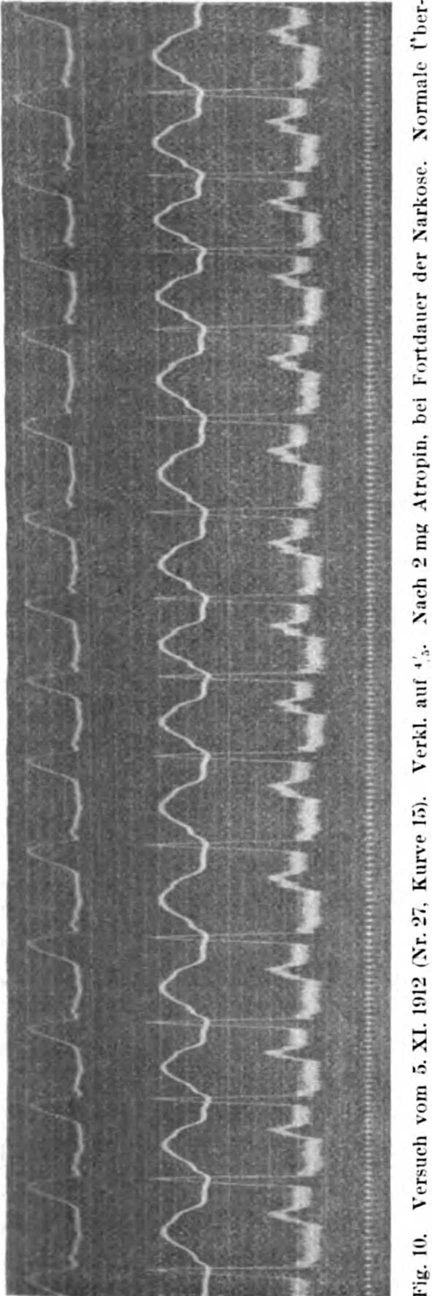


Fig. 10. Versuch vom 5. XI. 1912 (Nr. 27, Kurve 15). Verkl. auf 4/5. Nach 2 mg Atropin, bei Fortdauer der Narkose. Normale Überleitung, Tachykardie. Wiederauftreten kräftiger Vorhofszacken in der Suspensionskurve.

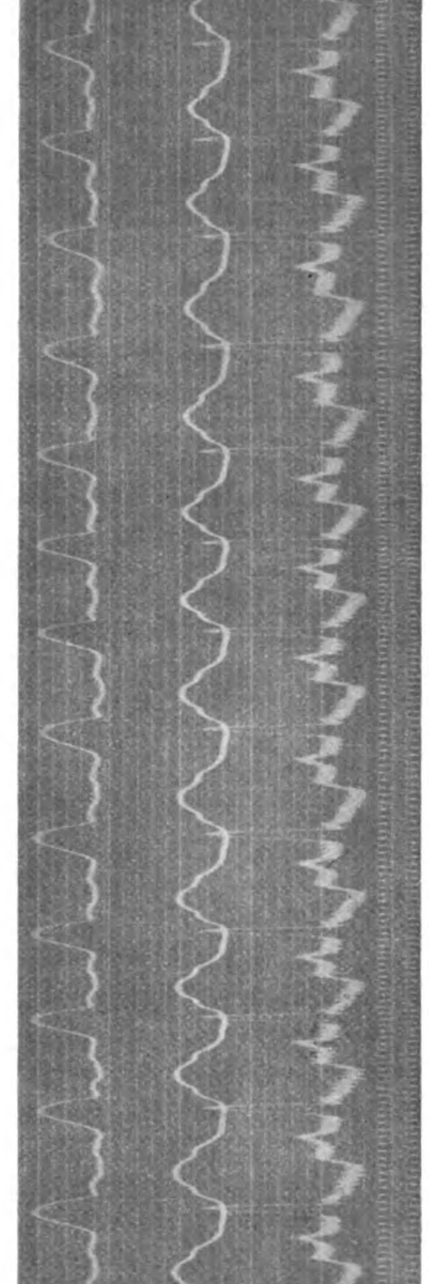


Fig. 11. Versuch vom 5. XI. 1912 (Nr. 27, Kurve 22). Verkl. auf 4/5. Schöne Suspensionskurve (höhere Vorhofszacken als zu Beginn des Versuches) nach 45 Minuten dauernder Narkose. Normale Überleitung.

Von 4 Uhr 46 Min. bis 5 Uhr 11 Min. wurde die Narkose ausgesetzt, und der Hund mit Luft geatmet; in der um diese Zeit aufgenommenen Kurve waren wieder kräftige, sehr gute Vorhofskontraktionen zu sehen.

5 Uhr 12 Min. Seit einer Minute Atmung mit 100 proz. Chloroformmischung, deutliche Verschlechterung der Kontraktionen.

5 Uhr 15 Min. Nach Verstärkung der künstlichen Atmung wegen spontan

eingetretener Atembewegungen starke Abschwächung der Vorhofssuspensionskurve, Pulsverlangsamung, die Nachschwankung wurde disphasisch.

5 Uhr 17 Min. Block 2 : 1 abwechselnd mit normaler Überleitung. Die um diese Zeit aufgenommene Kurve siehe oben Fig. 9.

5 Uhr 21 Min. Es werden 2 mg Atropin, bei Fortdauer der Narkose bis 5 Uhr 23 Min., intravenös eingespritzt, die Überleitung wurde wieder normal (siehe Fig. 10). Es traten kräftige Suspensionskurven und Pulsbeschleunigung auf.

5 Uhr 41 Min. Nach Luftatmung seit 5 Uhr 23 Min. ist eine weitere Verstärkung der Vorhofstätigkeit, eine Zunahme der Pulsfrequenz, ein Kleinerwerden der R-Zacke zu konstatieren, wobei die Nachschwankung wieder positiv wurde (Fig. 10).

5 Uhr 55 Min. Seit 14 Min. Atmung mit 100 proz. Chloroformmischung, worauf Pulsverlangsamung, Abschwächung der Vorhofssuspensionskurve, Vergrößerung der R-Zacke eintrat, und die Nachschwankung wieder disphasisch wurde.

6 Uhr 13 Min. Sehen wir weiterhin sehr gute kräftige Schläge von Vorhof und Ventrikel.

6 Uhr 16 Min. Intravenöse Einspritzung von 5 mg Atropin.

6 Uhr 19 Min. Da keine sichtbare Veränderung der Herztätigkeit eintrat, wurden neuerdings 5 mg Atropin intravenös nachinjiziert.

Schließlich wurden in der Zeit von 6 Uhr 26 Min. bis 6 Uhr 28 Min. 2 ccm Chloroform in 2 Dosen intravenös eingespritzt (siehe Fig. 8, 9, 10, 11).

Wir haben also in diesem Versuche in dem Augenblicke Atropin gegeben, wo wir es bereits mit einer Überleitungsstörung (Block 2 : 1) und sehr schweren Schädigung des Kontraktionsvermögens des Herzens zu tun hatten, wie man es auch an der Vorhofssuspensionskurve sieht, an der keine Ausschläge mehr wahrzunehmen sind.

Auf Atropin trat nicht nur normale Überleitung, sondern wieder eine sehr kräftige Herzaktion auf, die Vorhofszacke übertraf sogar an Größe und Steilheit diejenige in der Anfangskurve. Diese überaus kräftige Herzaktion blieb auch noch weiter bestehen, obwohl wir durch etwa 45 Minuten 100 proz. Chloroformmischung zuführten, eine Dosis die wir in keinem unserer Versuche durch so lange Zeit vertragen gesehen haben.

Derartige günstige Beeinflussung der schweren Erscheinungen im Verlaufe der Chloroformnarkose, sahen wir noch in folgenden Versuchen: Im Versuch 10 (Hund), als kaum mehr eine Herzaktion elektrokardiographisch nachweisbar war, wurde die Narkose unterbrochen, und künstlich geatmet. Dies genügte jedoch nicht, und erst auf eine Atropineinspritzung trat wieder normale Sinusschlagfolge auf. Auch im Versuch 13 trat bei Fortdauer der Narkose, an Stelle der bereits zur Entwicklung gekommenen Dissoziation wieder eine normale Schlagfolge auf, während im Versuch 20 (Kaninchen) auf Atropin, allerdings bei Unterbrechung der Narkose, sich insofern eine Besserung einstellte, als an Stelle des kompletten Herzblocks eine partielle Überleitungsstörung in Form des Halbrhythmus eintrat.

Eine Sonderstellung nimmt unser Versuch 28 ein, da wir bei diesem warmes Chloroform zugeführt haben, wobei der Sättigungsgrad ein



höherer ist, und daher die Schädigung der Herztätigkeit eine besonders frühzeitig auftretende und sehr schwere war. Die Herzaktion wurde alsbald so elend, daß eine Atropininjektion offenbar nicht mehr in die Zirkulation gelangen konnte. Um dies zu ermöglichen, wurde eine kurz dauernde direkte Herzmassage angewendet, worauf wieder normale Schlagfolge in der Frequenz von 110 auftrat, obwohl vor dem Herzstillstand komplette Dissoziation bestanden hatte.

Die Erscheinung, daß wir nach Eintritt der Atropinwirkung, sowie nach Vagotomie nicht nur eine Besserung der Überleitungsstörung, sondern auch das Auftreten von kräftigen Vorhofszacken in der Suspensionskurve nachweisen können, erklärt sich ungezwungen aus der Tatsache, daß sowohl die Überleitungsstörung als auch die Kontraktionsschwäche in diesen Fällen auf zentraler Vagusreizung beruhen.

Der eklatanten Wirkung des Atropins, auch bei fortdauernder Narkose, müssen wie entgegenhalten, daß man allerdings bei partieller Reizleitungsstörung auch durch bloße Unterbrechung der Chloroformzufuhr Besserung der Überleitung sehen kann. So finden wir in dem Versuch 6, der an einem 3 kg schweren Kaninchen vorgenommen wurde, 2 Minuten nach Zufuhr von 50 proz. Chloroformgemisch Halbrhythmus und eine Minute später Viertelrhythmus (s. Fig. 12).

Die Chloroformzufuhr wurde unterbrochen, und bei künstlicher Atmung stellte sich nach wenigen Minuten wieder eine Besserung der Überleitung ein, so daß statt 4 : 1, nun die Überleitung 3 : 1, und 2 : 1 manchmal 1 : 1 auftrat.

Außer Überleitungsstörungen fanden wir Veränderungen im Elektrokardiogramm, die manchmal frühzeitig, meist aber im weiteren Verlauf der Narkose auftraten, und die wir, um nichts zu präjudizieren, als Veränderungen im Erregungsablauf, als Allodromien, um einen Ausdruck von Nicolai zu gebrauchen, bezeichnen wollen. Wir fanden die R-Zacke verkleinert, verbreitert, gespalten, die P-Zacke verkleinert, gespalten oder negativ; letztgenannte Veränderung scheint auf eine Reizbildung im linken Vorhof hinzudeuten.

Vorhofflimmern fanden wir in Verbindung mit Arhythmia perpetua, im Kaninchenversuch 3, sowie im Hundeversuch 28 (s. Fig. 13).

In diesem Falle gelang es durch Luftzufuhr innerhalb weniger Minuten wieder eine koordinierte Vorhofsaktion, und damit eine regelmäßige Kammerschlagfolge zu erzielen.

Bemerkenswert ist das gleichzeitige Bestehen von Vorhofflimmern und regelmäßiger Ventrikelaktion im Versuch 17. Bei einer Koinzidenz dieser beiden Erscheinungen ist es ausgeschlossen, daß die Reizleitung erhalten geblieben ist, weil ja Flimmerimpulse niemals eine regelmäßige Kammeraktion anregen können. Es muß vielmehr neben dem Vorhof-



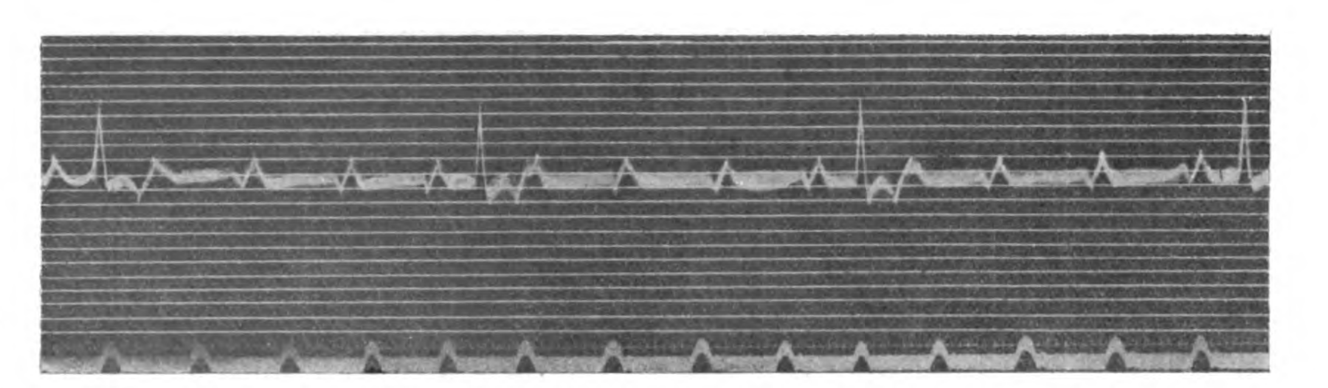


Fig. 12. Versuch Nr. 6 am Kaninchen. Kurve 4. Verkl. auf $^4/_5$. Viertelrhythmus (Block 4 : 1) 4 Min. nach Beginn der Narkose.

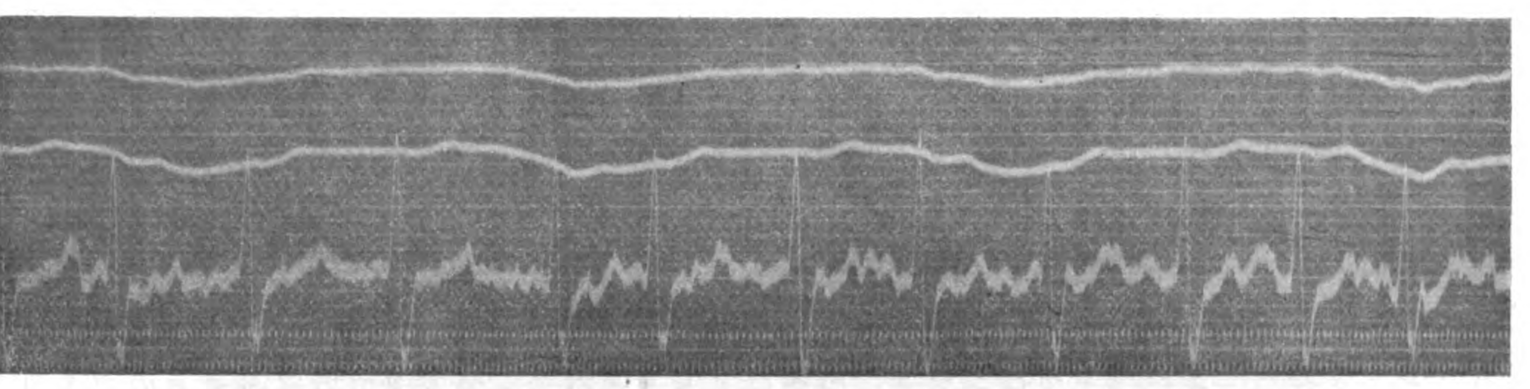


Fig. 13. Versuch vom 7. XI. 1912 (Nr. 28, Kurve 11). Verkl. auf $^4/_5$. Arrhythmia perpetua mit Vorhofflimmern. Tiefe S-Zacken.

flimmern gleichzeitig eine komplette Dissoziation, also ein kammerautomatischer Rhythmus bestanden haben.

Reizerscheinungen spielen in unseren Versuchen lange nicht jene Rolle wie bei Levy und Lewis, die mit niedrigerer Chloroformkonzentration an Katzen Narkoseversuche angestellt haben.

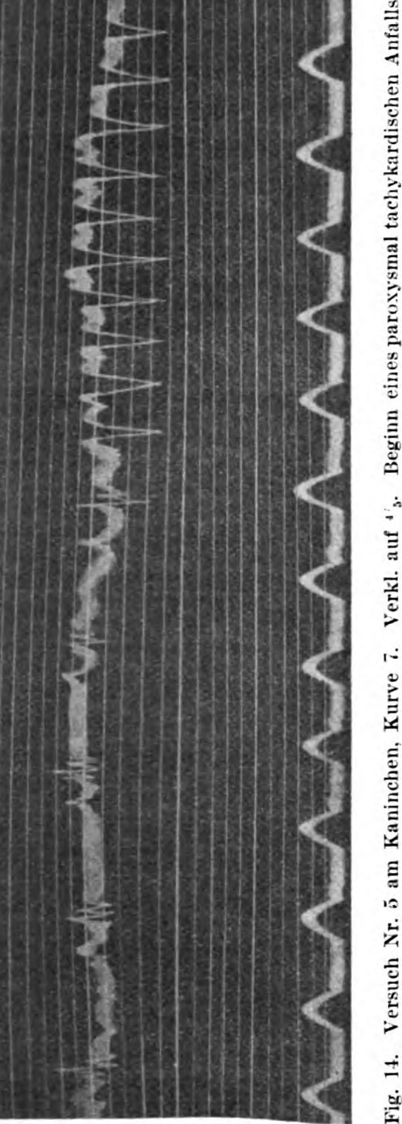


Fig. 14. Versuch Nr. 5 am Kaninchen, Kurve 7. Verkl. auf 4/5. Beginn eines paroxysmal tachykardischen Anfalls.

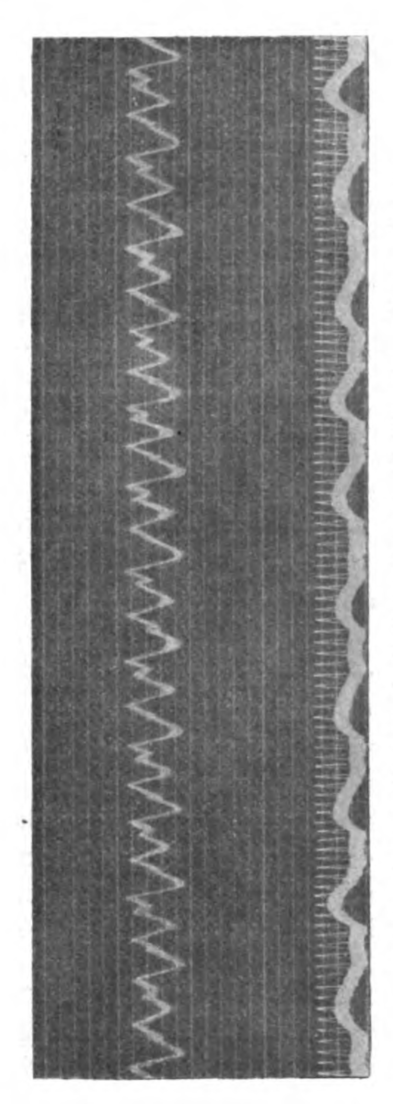


Fig. 15. Versuch Nr. 3 am Kaninchen, Kurve 8. Verkl. auf 4/5. Kammerflimmern. Frequenz an 600 in der Minute.

Wir haben einmal Vorhofsextrasystolen, 2 mal Ventrikelextrasystolen gesehen, einmal folgte auch auf gruppenweise auftretende „prämonitorische" Extrasystolen ein richtiger paroxysmal tachykardischer Anfall, der von demselben Punkte wie die Extrasystolen ausging (s. Fig. 14). In diesem Falle ist es übrigens nicht ausgeschlossen, daß sich zur

Chloroformwirkung eine gewisse Kohlensäureüberladung des Blutes, infolge ungenügender Funktion des Atmungsapparates hinzugesellt hat, da wir in den letzten 6 Versuchen, mit einem verläßlicher funktionierenden Atmungsapparate, diesen Erscheinungen nicht mehr begegnet sind.

In 3 Fällen erfolgte der Tod unter Kammerflimmern, zweimal (Versuch 29 und 30) nach direkter Massage des stillstehenden Herzens und einmal spontan (Versuch 18) (s. Fig. 15).

Wenn man an demselben Tier die Narkose wiederholt, so sieht man gelegentlich im zweiten Versuche eine viel raschere Entwicklung der Erscheinungen als im ersten. Besonders kann man im zweiten Versuch den rascheren Eintritt vom Allodromien beobachten, die während der ersten Narkose nicht nachzuweisen waren. So trat bei einem Hunde (Versuch 10) während der zweiten Narkose eine ventrikuläre Allodromie und einmal (Versuch 11) eine Veränderung der Vorhofsschwankung auf, die bei der ersten Chloroformierung gefehlt hat.

Wir haben auch 3 Ätherversuche unternommen, bei denen uns die größere Resistenz der Versuchstiere (Hunde) gegenüber dem Narkoticum aufgefallen ist. Auch die unvergleichlich leichtere Erholung nach Unterbrechung der Narkose fällt bei Äther auf. Ein charakteristisches Moment der Äthernarkose bildet das rasche Einsetzen einer starken Vagusreizung gleich zu Beginn: In allen 3 Versuchen waren spätestens nach 5 Minuten tiefe negative Nachschwankungen zu beobachten, die wir ja, wie schon erwähnt, als Ausdruck der Vaguserregung auffassen können. Inwieweit eine Reizung der sensiblen Vagusäste in der Schleimhaut des Respirationstraktes, die ja bei Äther viel ausgesprochener als bei Chloroform ist, also ein reflektorischer Vorgang, hierbei mitspielt, haben wir nicht zu entscheiden versucht. Unter den 3 Ätherversuchen konnten wir auch einmal, und zwar 10 Minuten nach Beginn der Narkose, vorübergehend das Auftreten einer kompletten Dissoziation beobachten (Versuch 24), und zwar erst, als nach Zufuhr 75 proz. Äthergemisches wieder reine Luft zugeführt wurde. Bei diesem Versuche sahen wir auch das Auftreten von Allodromien (ungenügende Atmung?).

Schlußbetrachtung.

Die Ergebnisse unserer Versuche gestatten eine Anwendung in der Klinik.

Mögen auch die Reizleitungsstörungen nicht gerade das lebensbedrohendste Moment bei Synkopen in der Narkose sein — dies müssen ja die Chirurgen entscheiden — so bedeutet zweifellos eine Reizleitungsstörung oder eine sich in anderer Weise äußernde Vaguserregung, durch die Bradykardie eine schwere Schädigung des Kreislaufs resp. des Herzens selbst. Dazu kommt noch, daß bei verlangsamter und wenig ausgiebiger Herzaktion, ähnlich, wie bei zu wenig ausgiebiger Atmung,



das Herz sein Gift wohl nicht so leicht verarbeiten und los werden kann. Künstliche Atmung und Herzmassage werden durch eine rechtzeitig und in entsprechender Menge vorgenommene Atropininjektion gewiß eine wirksame Unterstützung erhalten.

Jedenfalls ist das Atropin ein viel unbedenklichers Mittel als das gegenwärtig bei üblen Zufällen während der Narkose vielfach in Anwendung gezogene Adrenalin. Da Adrenalin den Blutdruck erhöht, und der Blutdruck in der Chloroformnarkose stets und bei üblen Zufällen ganz besonders herabgesetzt ist, wurde aus dieser theoretischen Erwägung das Adrenalin in Anwendung gezogen.

Wir wissen nun, daß Adrenalin in spezifischer Weise den Sympathicus mächtig erregt, und so bei einer zu hohen Tonisierung des Vagus vielleicht in geeigneter Weise antagonistisch wirken könnte.

Die Experimente von Levy und Lewis lehren aber, wie oben betont, daß leicht chloroformierte Katzen durch eine Adrenalininjektion unter den Erscheinungen des Kammerflimmerns sterben, ein sehr beachtenswerter, vor Adrenalinanwendung warnender Befund.

Die Dosis des Atropins darf nicht zu klein sein, da wir ja wissen, daß der Vagus bei hohem Tonus auf Atropin sehr viel schwerer anspricht. Durch eine unvorsichtige Dosierung hingegen könnte, wie ebenfalls bereits erwähnt, nach primärer Reizung der Herzmuskulatur, Lähmung derselben bewirkt werden. Man wird im Kindesalter etwa 1 mg, bei Erwachsenen 2 mg für die richtige Dosis halten dürfen, so lange klinische Erfahrungen uns nicht eines Besseren belehren.

Weitere Untersuchungen über Narkose sind im Gange.

Zusammenfassung.

1. Die Giftwirkung des Chloroforms äußert sich im Tierversuch zuerst in Kontraktionsschwäche des Herzens, in Blutdrucksenkung und Pulsverlangsamung.

2. Bei vorgeschrittener Narkose stellen sich — meist erst bei kaum fühlbarem Pulse — Reizleitungsstörungen, sowohl in Form partieller Überleitungsstörung, als auch kompletter Dissoziation ein.

3. Die Reizleitungsstörungen sind meist durch Vagotomie oder Atropin zu beheben, gehen also in diesen Fällen auf Vaguserregung zurück. Durch die Anwendung dieser Mittel im Experimente kann eine reflektorische Herzhemmung von vornherein vermieden werden.

4. In jenen Fällen, wo sich nach Vagotomie oder Atropin Reizleitungsstörungen einstellen, muß eine Chloroformwirkung auf das Bündel selbst angenommen werden.

5. Die günstige Wirkung des Atropins, die der Vagotomie überlegen ist, beruht nebst der lähmenden Wirkung auf den Vagus auf einer direkten herzmuskelerregenden Wirkung.

6. Manche experimentelle Mißerfolge der Atropinanwendung dürften auf dessen unvorsichtige Dosierung zurückgeführt werden.

7. Bei Herzstillständen in der Narkose ist, neben künstlicher Atmung und Herzmassage, eine intravenöse Atropininjektion zu empfehlen, und zwar vorläufig die Dosis von 1 mg für Kinder und 2 mg für Erwachsene.

Bei üblen Zufällen in der Narkose erscheint das Adrenalin auf Grund experimenteller Erfahrungen kontraindiziert, da dieses unter Umständen, bei leichter Chloroformnarkose, direkt zu tödlichem Kammerflimmern führen kann.

Literaturverzeichnis.

Bock, Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Gifte auf das isolierte Säugetierherz. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmokol. **41**, 169. 1898.
Cushny, Über Chloroform- und Äthernarkose. Zeitschr. f. Biol. **28**, 365. 1911
Einthoven, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. **122**, S. 551. 1908.
Gaskell u. Shore, Brit. med. Journ. 1893.
Hedbom, Skand. Archiv f. Physiol. **9**, 1. 1899.
Husemann, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **6**, 443. 1877.
Knoll, Über die Wirkung von Chloroform und Äther auf Atmung und Blutkreislauf. 2. Mitteil., 88 Bd. der Sitzungsber. d. k. Akademie d. Wissensch. 1878.
Levy u. Lewis, Heart III, Nr. 1, S. 99.
Luchsinger, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **14**, 376. 1881.
Meyer u. Gottlieb, Die experimentelle Pharmakologie als Grundlage der Arzneibehandlung. 1911.
Mikulicz, Deutsche Klinik, Bd. 8.
Rosenfeld, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **37**. 1896.
Rothberger u. Winterberg, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. **135**, 506.
Scheinesson, Archiv f. Heilkunde **172**. 1869.
Sherrington u. Sowton, Brit. med. Journ. 1904.
Vernon, The mode of Union of certain poisons with the cardiac muscle. Journal of Physiol. **41**, 194. 1910/11.

Protokoll.

Chloroformversuche.

Versuch 1.

Weißer Hase. Ableitung vom Pharynx und Rectum. 1 MV. = 3 cm. Ohne künstliche Atmung. Tropfnarkose.

Kurve
Nr. 1. Normale Kurve mit Pulsfrequenz an 300.
„ 2. 2 Minuten nach Beginn der Narkose: Geringe Abnahme der Pulsfrequenz, dabei keine Arhythmie.
„ 3. 4′ nach Beginn der Narkose ausgesprochene Vagusreizung, Pulsperioden von 3—6 Fünftelsekunden. Dabei keinerlei Anzeichen von Block. Hierauf wird die Chloroformierung durch 4′ unterbrochen und dann neuerdings Chloroform zugeführt.



Nr. 7. (15′ nach Beginn der neuerlichen Chloroformierung.) Zeigt sehr starke Niveauschwankungen, dabei eine Pulsperiode von 1,1 Fünftelsekunden.

„ 8. Zeigt unvermittelt eine sehr starke Frequenzabnahme, die Pulsperioden betragen 6—7 Fünftelsekunden, und zwar so, daß die ersten Perioden länger sind, bis sich dann ein regelmäßiger Rhythmus von der Frequenz an 80 in der Minute ergibt. Dabei hat die normale Sinusschlagfolge aufgehört; es fehlen die Vorhofszacken vor den Ventrikelzacken, so daß der Rhythmus als ein ektopischer, wahrscheinlich im Tawaraschen Knoten, oder tiefer unten im Reizleitungssystem entstehender, zu bezeichnen ist. Dabei erfolgt die Einstellung auf diesen Rhythmus, wie meist in solchen Fällen, allmählich.
Zwischen der Initial- und Finalschwankung findet sich eine Zacke, die man als Vorhofschwankung deuten könnte, so daß die Annahme einer retrogradierenden Schlagfolge immerhin sehr wahrscheinlich ist.

„ 9. Bei Aussetzen der Chloroformierung erholt sich die Herzaktion wieder vollkommen, und nimmt die normale Schlagfolge und Frequenz an.

„ 10. Neuerliche Chloroformzufuhr führt zu vollkommenem Herzstillstand und hierauf zu in großen Intervallen (oft von mehreren Sekunden) auftretenden Schlägen, bei denen zuerst keine Vorhofszacke, dann aber wieder eine solche zu sehen ist. Dabei sind die Schläge ohne Vorhofszacke auch in ihrem ventrikulären Anteil von atypischem Aussehen und erfolgen ziemlich regelmäßig in Intervallen von 2″.

„ 14. Die Sinusschläge unterscheiden sich von der normalen Herzaktion nur durch sehr ungleich lange, bis zu 3″ betragende Pausen.

„ 16. Der Tod erfolgt, indem nur noch Vorhofszacken, und zwar in Intervallen von 2″, vollkommen regelmäßig auftreten. Dabei treten alternierende diphasische Zacken auf, und zwar so, daß immer einmal die Schwankung zuerst nach aufwärts und dann nach abwärts, das andere Mal zuerst nach abwärts und dann nach aufwärts erfolgt. Es handelt sich also um 2 alternierende Reizursprungszentren im Vorhof. Tod in 35′.

Auf den Eintritt des Atemstillstands wurde in diesem Fall nicht geachtet.

Versuch 2.

Kaninchen. Ableitung wie vorher. 1 MV. = 3 cm, gleichzeitig Registrierung der Atmung. Tropfnarkose.

Vor dem Versuch 2 g Urethan per os.

Kurve

Nr. 1. Regelmäßige Herzaktion vor Beginn des Versuches, Frequenz nahezu 300.

„ 2. (4′ nach Beginn der Narkose.) Die Atmung erfolgt ruckweise, gleichzeitig treten Niveauschwankungen in der Kurve auf.

„ 3 u. 4. (8 und 10′ nach Beginn.) Starke Zunahme dieser respiratorischen Schwankungen.

„ 5. Atemstillstand, der seither dauernd bestehen bleibt. Gleichzeitig treten sehr lange Perioden (bis zu 8 Fünftelsekunden) auf. Die Herzaktion selbst anscheinend normal; nur ist die Nachschwankung diphasisch geworden, und zwar zunächst nach abwärts gerichtet. Die Überleitungszeit schwankt zwischen 0,03 und 0,07″.

„ 6. (17′) Regelmäßige Aktion, Periodenlänge 2,1 Fünftelsekunden. Die Überleitungszeit ist konstant 0,06″.

„ 7. (18′) Dasselbe, die Vorhofschwankung ist negativ geworden.



Nr. 8. (19′) Dieselbe Frequenz, die Vorhofschwankung ist wieder positiv, die negative Phase der Nachschwankung ist stärker ausgeprägt.
„ 9. (20′) Pulsperiode von 3 Fünftelsekunden, dabei eine Überleitungszeit von 0,06″.
„ 10. (22′) Zunahme der Überleitungszeit bis 0,10″.
„ 11. (Nach 24′) Ventrikelsystolenausfälle, die sich zuerst nach Gruppen von 3 Schlägen, dann immer nach Gruppen von 2 Schlägen einstellen. Dabei ist die Überleitungszeit auf 0,11—0,12″ gewachsen.
„ 14. (30′) Zeigt nur noch Vorhofschwankungen in Intervallen von 4 Fünftelsekunden, alle von gleichem Aussehen, diphasisch und zuerst nach oben gerichtet. Tod in 35′.

Versuch 3.

Kaninchen. Versuchsanordnung wie vorher.

Kurve
Nr. 0. Vor Beginn des Versuchs Frequenz an 300.
„ 1. (4′) Atmungsstillstand dauernd. Das Bild der einzelnen Herzaktion ist so stark verändert, daß eine sichere Deutung unmöglich ist.
„ 2. (5′) Dasselbe.
„ 3. (8′) Die Ventrikelzacken sehen wieder ziemlich normal aus; P fehlt. Die Nachschwankung ist undeutlich. Zwischen je 2 Ventrikelaktionen liegen 2—7 Vorhofsaktionen.
„ 4. (9′) Dasselbe.
„ 6. (12′) Dasselbe.
„ 7. (13′) Die Vorhofsaktionen schließen so dicht aneinander, daß ihre Frequenz 1000 erreicht. Es besteht also deutliches Vorhofflimmern mit Arrhythmia perpetua. Diese Auffassung gilt auch bereits für Kurve 3, nur ist das Flimmern dort weniger frequent (750 Oszillationen in der Minute).
„ 8. (15′) Deutliches Kammerflimmern in einer Frequenz von 600.
„ 9. (16′) Dasselbe, die Schwankungen werden niedriger.
„ 10. (18′)
„ 11. (20′)
„ 12. (22′)
„ 13. (25′) } Dasselbe
„ 14. (29′) Die Oszillationen werden immer niedriger und gleichzeitig etwas frequenter.
„ 15. (40′) Die Oszillationen sind eben noch nachweisbar.

Versuch 4.

Junges schwarzes Kaninchen, 1200 g schwer. Tracheotomie. Gesamtchloroformverbrauch 10 ccm. (Beiläufig 30% Chloroform.)

Kurve
Nr. 0. Normale Kurve bei natürlicher Atmung. Frequenz an 180.
„ 1. (1/2′) Die Ventrikelzacken sind niedrig geworden, die Nachschwankung negativ. Die Überleitungszeiten wachsen von 0,10 auf 0,12″ und auf 0,14″, dann erfolgt ein Ventrikelsystolenausfall. Gleichzeitig sind auch die Pulsperioden am Sinus um die Hälfte länger geworden. Im weiteren Verlaufe Halbrhythmus, so daß die Ventrikelfrequenz die Hälfte der Vorhofsfrequenz beträgt.
„ 2, 3 u. 4. Fortlaufend geschrieben. 4′ nach Beginn. Zunächst noch Halbrhythmus, späterhin wieder regelmäßige Überleitung bei einer Über-



leitungszeit von 0,16″. Die Ventrikelzacken werden so niedrig wie die Vorhofzacken.

Nr. 5. Die Nachschwankungen erheben sich über die Ventrikelzacke und werden sehr breit. (5′)

„ 6 u. 7. (6′) Die Ventrikelzacke und Nachschwankung geben zusammen ein breites Plateau. Es läßt sich nicht entscheiden, ob auch noch eine blockierte Vorhofsaktion in demselben enthalten ist.

„ 9. (8′) Eine Ventrikelzacke ist kaum zu sehen. Die Nachschwankung ist sehr mächtig; es besteht ein regelmäßiger Rhythmus mit einer Frequenz unter 150. Die Überleitungszeit ist konstant 0,14″.

„ 11, 12, 13, 14 u. 15. (12—18′) Dasselbe.

„ 16. (19′) Die P-Schwankungen werden sehr niedrig, die Überleitungszeit ist auf 0,20″ gewachsen.

„ 17, 18 u. 19. (20—22′) Es treten Ventrikelsystolenausfälle ein, und zwar meist nach 2 überleiteten Schlägen.

„ 20. (28′) Vorhofschwankungen sind nicht mehr nachweisbar, wohl aber ab und zu die geschilderten atypischen Ventrikelzacken mit der alles andere verdeckenden mächtigen Nachschwankung.

Versuch 5.

Kaninchen. Vorige Versuchsanordnung. 1 MV. = $3^1/_2$ cm.

Kurve

Nr. 0. Natürliche Atmung vor Beginn der Narkose. Kein Urethan. Frequenz an 300. (2′ nach Beginn der Narkose 30 proz. Chloroform.) Verkleinerung der R- und T-Zacken. Respiratorische Niveauschwankungen.

„ 2. (6′) Die Kurve sieht wieder normal aus.

„ 3. (10′) Neuerdings Auftreten von Atmungsschwankungen. Sonst keine wesentliche Veränderung.

Nach 12′ war bei 30 proz. Chloroform noch kein wesentlicher Unterschied aufgetreten. Daraufhin wird Chloroformdampf in voller Sättigung zugeführt.

„ 7. (3′ nach Zufuhr chloroformgesättigter Luft.) Die Frequenz zunächst etwas verlangsamt. Es treten negative gespaltene Ventrikelzacken auf. Die P-Zacke ist nie vor, aber wiederholt erst nach der Ventrikelzacke zu sehen. Es besteht demnach eine nach dem Vorhof retrogradierende Schlagfolge einige Sekunden lang. Dann tritt wieder die normale Sinusschlagfolge in einer Frequenz von 100 ein. Dabei sind die Ventrikelzacken gespalten, nach aufwärts gerichtet und niedriger als normal. Die Überleitungszeit ist bei den retrogradierenden Schlägen beiläufig 0,12″, bei den Sinusschlägen hingegen 0,07″.

„ 8. (Daran anschließend.) Die eben beschriebene Sinusschlagfolge wird durch Extrasystolen unterbrochen, die nach ihrem Aussehen vom Spitzenanteil des Herzens ausgehen dürften und in Gruppen zu 2 und 3 Schlägen auftreten, bis sie endlich in einem scharf begrenzten Moment die Sinusschlagfolge verdrängen und einen paroxysmal tachykardischen Anfall darstellen. Die Frequenz desselben beträgt an 600.

„ 8a. (Daran anschließend.) Der Anfall besteht fort. Seine Frequenz ist aber etwas geringer geworden.

„ 9. Die Narkose wird ausgesetzt. Ausgiebige künstliche Atmung. Der Anfall besteht zunächst noch fort.

„ 10. (2′ später.) Wiederherstellung der Sinusschlagfolge wie in Kurve 7 in einer Frequenz von 300. Bisweilen treten offenbar retrogradierte Vorhofsaktionen auf.



Jedenfalls hat das Aussehen der Ventrikelschwankungen sich wieder sehr der Norm genähert. Eine Spaltung der R-Zacke besteht wieder, nur ist die zweite Zacke viel größer als die erste.

Nr. 11. Neuerdings Zufuhr gesättigten Chloroformdampfes. Nach einer geringen Anzahl von bereits oben beschriebenen Kontraktionen treten wieder Extrasystolen, die vom Spitzenanteil auszugehen scheinen, auf.

„ 13. (2′ nach der Chloroformzufuhr.) Die Ventrikelzacken nehmen von selbst bei Fortdauer der Chloroformierung wieder die normale Form an, es besteht dabei bisweilen Retrogression.

„ 15. (14′ nach Beginn der neuerlichen Chloroformzufuhr.) Die Ventrikelschwankungen werden ganz atypisch. Dissoziation.

„ 16. (Anschließend.) Nur noch vereinzelte atypische Ventrikelschwankungen. Die Vorhofszacken gehen jedoch regelmäßig weiter. Tod in 45′.

Versuch 6.

Kaninchen, 1200 g; 1 MV. = 3 cm; kein Urethan.

Kurve

Nr. 0 u. 1. Vor Beginn der Narkose, aber bei künstlicher Atmung. Respiratorische Niveauschwankungen, Frequenz 300.

„ 2. Beginn der Zufuhr von Chloroformdampf und Luft zu gleichen Teilen. Dabei zunächst keine Veränderung; dann steigt die Periodenlänge auf mehr als das Doppelte an. Gleichzeitig verändert sich das Aussehen der Ventrikelschwankungen, indem die S-Zacke verschwindet. Nach weiteren 2′ tritt Halbrhythmus auf und 1′ später, also 4′ nach Beginn der Chloroformierung, Viertelrhythmus. Dabei ist die Nachschwankung negativ geworden und die Überleitungszeit von 0,06 auf 0,12″ angestiegen.

Nun wird die Chloroformierung unterbrochen und künstlich geatmet, wobei sich ein beträchtlicher Zwerchfelltiefstand durch ungenügende Exspiration ergibt.

„ 5. (2′ nach Luftdurchleitung.) Die Überleitung bessert sich, die Überleitungsverhältnisse lauten: 2 : 1, 3 : 1, 3 : 1, 3 : 1, 3 : 1, 2 : 1.

„ 6. (1′ später.) Die Überleitung bessert sich weiter, indem das Verhältnis 2 : 1 häufiger als 3 : 1 auftritt. Dabei ist die T-Zacke wie schon auch in Kurve 5 positiv und ziemlich hoch geworden.

Neuerliche Zufuhr von Chloroform zu gleichen Teilen mit Luft.

„ 7. (Gleich nachher.) Weitere Besserung der Überleitung, so daß neben 2 : 1 und 3 : 1 gelegentlich auch 1 : 1 auftritt. Die früher diphasische P-Zacke mit einem zunächst negativen Anteil ist nun einphasisch und aufwärts gerichtet, und bleibt es auch in Kurve 8. In Kurve Nr. 3 war die positive Phase der negativen vorausgegangen, in Nr. 4—6 umgekehrt.

„ 8. (Chloroformsättigung.) Neuerdings zunehmende Überleitungsstörung.

„ 9. (3′ später.) Die Überleitung findet sehr selten statt; bis zu 11 Vorhofschläge kommen auf einen Ventrikelschlag, wobei die R-Zacke viel niedriger und die T-Zacke negativ geworden ist. Nunmehr wird wieder Luft durchgeleitet.

„ 10. Es bleiben lange Zeit (bis zu 14 Vorhofschlägen) die Ventrikelschläge aus.

Dabei sind die Vorhofschläge wieder diphasisch, wie auch schon in Nr. 9 mit dem negativen Anteil voran. Gleichzeitig treten 2 vorzeitige Vorhofszacken auf, wobei die Pause kompensatorisch ist und die vorzeitige Vorhofsschwankung der negativen Phase entbehrt.

„ 11. (5′ nach Luftdurchleitung.) Ganz atypische Ventrikelschwankungen, dazwischen regelmäßige Vorhofsschwankungen.



Nr. 12. (10′ nach Beginn der Luftdurchleitung und 5′ nach der subcutanen Injektion von 1 mg Atropin.) Zeitweise Vorhofflimmern, dann wieder regelmäßige Vorhofsschläge und in Intervallen von mehreren Sekunden ganz atypische Ventrikelkontraktionen.

Versuch 7.

4,5 kg schwerer Hund.

Kurve

Nr. 1. (1/4 Std. nach 3,5 g Urethan per os.) Normale Kurve mit einer Pulsperiode von 23—25 Fünfzigstelsekunden.

„ 2. (1/2 Std. nach der Subcutaninjektion von 2 mg Atropin.) Pulsperioden von 21—22 Fünfzigstelsekunden.

„ 7 u. 8. Perioden von 13,5—17 Fünfzigstelsekunden.

Zufuhr von halbgesättigtem Chloroformdampf.

„ 9. (Nach 2′.) Periode 16,5 Fünfzigstelsekunden.

„ 10. (Nach 5′.) Periode 18,0 „

„ 11. (Nach 7′.) Periode 19,0 „

„ 12. (Nach 10′.) Periode 20,0 „

Zufuhr von gesättigtem Chloroform.

„ 13. (Nach 3′.) Periode 21,0 Fünfzigstelsekunden. Dabei ist die Überleitungszeit beiläufig normal (0,1″).

„ 14. (Nach 5′.) Anscheinend nur diphasische Vorhofsschläge in einem Intervall von 52 Fünfzigstelsekunden.

Narkose fortgelassen. Künstliche Atmung.

„ 15. (Näch 2′.) Komplette Dissoziätion. Sowohl der Vorhof äls der Ventrikel haben eine Frequenz von 60 Schlägen in der Minute. Doch verschiebt sich die Stellung der P-Zacken zu den Ventrikelschwankungen immer weiter nach rückwärts. Sehr tiefe S-Zacken und negative Nachschwankung.

„ 16. Die R-Zacke wird wieder deutlich, die S-Zacke verschwindet und die Nachschwankung bleibt noch negativ. Dabei wird der Rhythmus etwas rascher. Die normale Überleitung ist wieder hergestellt.

„ 17. (Nach 4′.) Die Überleitung besteht fort, wobei die Distanz zwischen 2 Vorhofsschwankungen konstant genau 4 Fünftelsekunden beträgt. Durch wechselnde Überleitungszeiten, die zwischen 0,12 und 0,18″ betragen, kommt es aber zu einer geringgradigen Arrhythmie der Ventrikeltätigkeit.

„ 18. (5′) Regelmäßige Herzaktion, Pulsperiode 18.

„ 19. (Nach 25′.) Dasselbe.

„ 20. (Nach 27′.) Pulsperiode 37—38 Fünfzigstelsekunden. In der Nachschwankung scheint eine 2. Vorhofsaktion zu stecken, so daß das Absinken der Frequenz auf die Hälfte als Halbrhythmus zu erklären wäre. Die folgenden Kurven lehren, daß dem nicht so ist, sondern daß die Nachschwankung nur gespalten ist.

Neuerdings Zufuhr gesättigten Chloroforms.

„ 21. (Nach 1′.) Periode 22 Fünfzigstelsekunden.

„ 23. (Nach 5′.) Periode 22 „

„ 24. (Nach 6′.) Periode 22 „

„ 25. (Nach 10.′) Periode 27 „

„ 26. (Nach 11′.) Periode 28 „

„ 27. (Nach 12′.) Periode 27 „

Die Nachschwankung ist nunmehr negativ geworden.

„ 28. (Nach 13′.) Periode 28,5 Fünfzigstelsekunden.



Nr. 29a. (Nach 15′.) Es treten nur sehr langsame Ventrikelaktionen auf, dazwischen in regelmäßigen Anständen P-Zacken.

„ 29b. Die Ventrikelzacken treten häufiger auf und werden ganz atypisch. Es scheint Retrogression zu bestehen.

„ 30. Kammerautomatischer Rhythmus bei gleichzeitig bestehender Dissoziation.

„ 31. (Nach 40′.) Enthält nur noch Vorhofsschläge.

Versuch 8.

6 Wochen alter, 1500 g schwerer Hund; kein Urethan.

Kurve

Nr. 0. Tracheotomiert; bei natürlicher Atmung Frequenz an 300. Sehr hohe Nachschwankungen.

„ 1. (1′ nach Zufuhr von 50 proz. Chloroformsättigung.) Sofort sehr ausgesprochene Bradykardie mit 30 Ventrikelschlägen in der Minute. Die Ventrikelzacken sind stark verändert, die R-Zacken breit und gespalten, die T-Zacken diphasisch.

„ 2. (Reines Chloroform nur durch einige Sekunden.) Die Vorhofszacken sind verschwunden. Es folgt nur alle 3″ eine Ventrikelaktion vom gleichen Aussehen wie früher.

In die Vene werden 3 mg Atropin eingespritzt und das Chloroform weggelassen. Trotzdem erholt sich das Herz nicht mehr. Kompletter Herzstillstand.

Versuch 9.

Hund desselben Wurfs, 1170 g schwer. Dieselbe Versuchsanordnung wie im Versuch 8.

Kurve

Nr. 0. Normale Kurve. Frequenz etwa 300.

„ 1. (2′ nach Zufuhr von 50 proz. Chloroform.)

„ 2. (4′ nach Zufuhr von 50 proz. Chloroform.) Geringe Abnahme der Frequenz ohne anderweitige Veränderungen. Zufuhr reinen Chloroforms.

„ 3. (1′ später.) Absinken der Frequenz auf fast die Hälfte gegenüber der Norm.

„ 4. (Eben wird wieder reine Luft zugeführt.) Sehr ausgesprochene Bradykardie, etwa 50 Schläge in der Minute, dabei sieht man keine Vorhofszacken mehr, und die Ventrikelschwankung hat ihre Form geändert. Es sind tiefe S-Zacken aufgetreten, die Nachschwankung ist diphasisch geworden.

„ 5. (3′ später.) Zeigt noch dieselben Verhältnisse.

„ 6. (5′ später.) Zeigt einen blockierten Schlag und das Wiederauftreten einer normalen Sinusschlagfolge, wobei die Überleitungszeit 0,15″ beträgt, gegenüber 0,06″ vor Beginn des Versuchs.

Nun wird wieder konzentriertes Chloroform zugeführt.

„ 7. (4′ später.) Regelmäßige Schlagfolge mit einer Frequenz von 150 und einer Überleitungszeit von 0,15″.

„ 8. (Nach 5′.) Dasselbe.

„ 9. (Nach 12′.) Frequenzverlangsamung auf etwas über 100, dabei eine Überleitungszeit von 0,15″.

„ 10. Komplette Dissoziation. Die P-Zacken treten in einer Frequenz von 100 auf. Die Ventrikelzacken sind teils nach abwärts, teils nach aufwärts gerichtet, so daß die Kammerautomatie von zwei verschiedenen Anteilen des Reizleitungssystems ausgehen dürfte.



Nunmehr werden 3 mg Atropin bei Fortdauer der Narkose injiziert. Ein Effekt ist nicht wahrnehmbar. (Nach 14′.)

Nr. 14. (Nach 28′.) Nur noch ganz vereinzelte und atypische Ventrikelschwankungen von sehr geringer Exkursionsweite.

Versuch 10.

Hund von demselben Wurf.

Chloroformtropfnarkose und Atmungsregistrierung, keine Tracheotomie, Venenkanüle.

Kurve

Nr. 0. Normal, Frequenz 180.

„ 1. (Nach 1′.) Etwas raschere Frequenz.

„ 2. (Nach 4′.) Noch rascher.

„ 3. (Nach $4^1/_2$′.) Die Atmung wird langsamer, die Frequenz ist wieder beiläufig dieselbe wie vor dem Versuch.

„ 4. (Nach 5′.) Frequenzabnahme.

„ 5. (Nach 10′.) Geringe Frequenzzunahme.

„ 6. (Nach 15′.) }
„ 7. (Nach 19′.) } Frequenz 120.

„ 8. (Nach 21′.) }
„ 9. (Nach 22′.) } Zeigen geringe Frequenzschwankungen.
„ 10. (Nach 25′.) }

„ 11. (Nach 28′.) Plötzlich Atemstillstand, gleichzeitig Aufhören jeder koordinierten Herzaktion, schwaches Ventrikelflimmern.

Chloroform wird weggelassen, aber ohne Erfolg. Hierauf Injektion von 2 mg Atropin in die Vene. Nach wenigen Sekunden beginnen wieder Herzkontraktionen.

„ 12. (Unmittelbar nachher.) Alle 2—3″ eine Ventrikelaktion, zunächst ohne Vorhofszacke. Dann tritt die Vorhofszacke nach den Ventrikelschwankungen auf, und zwar erst in einem großen, dann in einem kürzeren Intervall. Nach einigen Schlägen erscheint die Vorhofszacke wieder an normaler Stelle.

„ 13. (Nach 30′ vom Beginn des Versuchs.) Regelmäßige Sinusschlagfolge mit einer Frequenz von beiläufig 60. Die Vorhofszacke ist gespalten, die Ventrikelzacke kleiner als normal, die Nachschwankung ziemlich unverändert. Nun wird neuerdings Chloroform zugeführt. Sofort ändert sich die Frequenz, die nun 40 beträgt, und auch das Aussehen der Schwankungen.

„ 14. (1′ nach neuerlicher Chloroformierung.) Überleitungszeit ist von 0,10 auf 0,16″ angestiegen. Die Ventrikelzacke ist breit und gespalten, die früher unveränderte Nachschwankung niedrig und diphasisch geworden.

„ 15. (Chloroform wird wieder weggelassen. 3′ später.) Frequenzabnahme auf 30, Zunahme der Überleitungszeit bis zu 0,18″. Flache, negative Nachschwankung.

„ 16. (Nach 4′.) Vollständige Dissoziation, die Vorhofsaktionen erfolgen noch in einem Rhythmus von beiläufig 30, die Ventrikelaktionen in einer Frequenz von 15 in der Minute. Dabei haben sowohl die Vorhofs- als die Ventrikelzacken ihren Charakter bewahrt.

Die Atmung seit Kurve 11 dauernd sistiert. Eine neuerliche Atropininjektion zwischen Kurve 15 und 16 war ohne Effekt.



Versuch 11.

2 kg schweres Kaninchen. Tracheotomie.

Kurve

Nr. 0. Normal, Frequenz 200. Überleitungszeit 0,10″. Auf Chloroformzufuhr sofort Herzstillstand. Nach kaum 1′ wird das Chloroform wieder abgestellt und künstlich geatmet.

„ 1. Vollkommene Erholung.

„ 2. Neuerdings Zufuhr von 50 proz. Chloroform. Es tritt partieller Herzblock ein. Die Überleitung erfolgt nach 2, dann nach 4—6, weiterhin sogar nur nach 10 Schlägen. Die Vorhofszacke ist diphasisch und sehr klein geworden. Die Ventrikelzacke breit, niedrig und angedeutet gespalten. Eine Nachschwankung fehlt vollständig. Die Überleitungszeit beträgt 0,18″. Nach $^1/_2$′ wird wieder Luft zugeführt.

„ 3. (Unmittelbar nachher.) Die Vorhofszacke ist negativ geworden und gespalten, die Überleitungszeit 0,16″. Ventrikelschläge treten wieder häufiger auf, die R-Zacken sind aber noch niedriger, breiter und deutlich 2 mal gespalten. Die S-Zacke sowie die Nachschwankung fehlt. Die Überleitung findet regelmäßig nach jeder dritten Vorhofsaktion statt.

Dabei besteht eine Allorrhythmie des Vorhofs, indem auf 2 Perioden von 2 Fünftelsekunden eine zu 3 Fünftelsekunden folgt, was vielleicht als sinoaurikulärer Block aufgefaßt werden könnte. Die weiteren Kurven sind nicht erhalten. Eine Atropininjektion ist ohne Effekt geblieben und wenige Minuten später ist die Ventrikelaktion dauernd erloschen.

Versuch 12.

Kaninchen. Tracheotomie. Zufuhr 50 proz. Chloroforms.

Nach 3′ Frequenz unter 150, sehr kleine Ventrikelzacke, Überleitungszeit 0,14″.

Kurve

Nr. 1. (Nach 5′.) Halbrhythmus.

„ 2. (Nach 6′.) Bleiben 4—5 Ventrikelschläge aus.

„ 3. (Nach 9′.) Bis zu 8 Ausfällen.

Die Nachschwankung, die bis zu 6′ zweiphasisch und niedrig gewesen ist, ist nach 9′ ganz verschwunden. Die R-Zacke ist sehr niedrig geworden und eine S-Zacke aufgetreten. Trotz Atropininjektion (2 mg) geht bei fortdauernder Chloroformnarkose das Tier in 10′ zugrunde, indem zum Schluß nur noch etwas unregelmäßige Vorhofszacken auftreten.

Versuch 13.

Hund desselben Wurfs.

Tracheotomie, Venenkanüle.

Kurve

Nr. 0. Normal, Frequenz 150, Nachschwankung gespalten.

„ 1. Durch 2′ war 50 proz. Chloroform durchgeleitet worden und dann durch 7′ nur Luft. Komplette Dissoziation. Die Vorhofsfrequenz beträgt 51, die Ventrikelfrequenz 57 Fünfzigstelsekunden. Die Nachschwankung ist negativ und eigenartig verzittert. An einer Stelle sieht man eine überzählige Vorhofsaktion durch Retrogradierung eines idioventrikulären Schlags.

Luftdurchleitung durch 25′. Hierauf

„ 2. Normale Sinusschlagfolge. Frequenz 250. Die R-Zacke ist viel niedriger als zu Beginn des Versuchs und daher nicht viel höher als die unveränderte Nachschwankung.



Neuerdings 50 proz. Chloroform.

Nr. 3. (7′ später.) Komplette Dissoziation. Regelmäßiger kammerautomatischer Rhythmus von einer Periodenlänge von 6 Fünftelsekunden. Frequenz 50 in der Minute. Dabei ist die R-Zacke niedrig, eine tiefe S-Zacke aufgetreten und die Nachschwankung mächtig zweiphasisch mit einem breiten, vorangehenden, nach aufwärts gerichteten Anteil. Die Vorhofszacken sind zweizinkig und niedrig, und treten ganz unabhängig von den Ventrikelzacken alle 2″ auf. (Vorhofsfrequenz 30.)

Injektion von 2,5 mg Atropin in die Vene.

„ 4. (9′ nach Beginn der neuerlichen Chloroformierung, unmittelbar nach der Atropininjektion.) Auftreten eines regelmäßigen Sinusrhythmus (Frequenz 140—150); dabei haben die Ventrikelschwankungen ihre Form stark verändert, der Abfall der R-Zacke wird durch eine sehr breite und mächtige Nachschwankung verhindert. Die Vorhofsschwankung ist niedrig und zweizinkig; die Überleitungszeit beträgt 0,11″.

Bei Fortdauer der Chloroformierung treten nun ohne Veränderung im Aussehen der Ventrikelschwankungen Überleitungsstörungen auf. Es fällt einmal eine, dann fallen auch zwei Ventrikelaktionen aus, wodurch, da immer zwei Überleitungen hintereinander stattfinden, das Bild einer Bigeminie entsteht. An zwei Stellen sieht man einen Gestaltsunterschied zwischen dem 1. und 2. Schlag. In einem Fall ist der 1., in einem anderen Fall der 2. Schlag des Parlings dem Typus der Extrasystolen mit Ausgang von der Spitze sehr ähnlich.

„ 5. (Nach 11′.) Die mächtigen Nachschwankungen haben aufgehört, es treten drei Schwankungen von dem eben beschriebenen extrasystolischen Typus auf, und diese haben noch eine mächtige positive Nachschwankung. Die Sinusschläge aber hatten eine niedrige diphasische Nachschwankung. Die Sinusfrequenz ist unter 100 gesunken.

„ 6. (15′ nach Beginn der Chloroformierung.) Niedrige atypische Ventrikelzacken in einer Frequenz unter 100.

„ 7. Eine neuerliche Atropininjektion. Darauf ganz vorübergehend Auftreten etwas stärkerer Ventrikelschwankungen, aber in größeren Intervallen. Frequenz unter 40. Es sind vollkommen atypische breite Zacken, denen in einem Intervall von 12 Fünfzigstelsekunden niedrigere vorausgehen.

„ 8. (20′ nach Beginn der Chloroformierung.) Seit 3′ wird wieder Luft durchgeleitet. Keine Erholung der Herzaktion, regelmäßige diphasische Vorhofschläge (Frequenz 95), keine Ventrikelschwankungen mehr.

Versuch 14.

Kaninchen, 2 kg schwer; tracheotomiert. Künstliche Atmung. 1 MV. = 2 cm 20 proz. Chloroformdampf durch 2′, hierauf 10′ Luftdurchleitung. Dann neuerliche Chloroformierung, nachdem wieder die normale Herzaktion hergestellt war. Kurve

Nr. 1 u. 2. (Nach 1 und 2′.) Überleitungsstörung, Ventrikelsystolenausfälle 3—4 mal hintereinander. Überleitungszeit 0,17″. Niedrige R-Zacken.

„ 3 u. 4. Überleitungsstörung unverändert. Die Überleitungszeit ist auf 0,21″ gewachsen. Die R-Zacke ist gespalten, dabei breiter und niedriger geworden.

„ 5. Zunahme der Überleitungsstörung, so daß eine Ventrikelperiode 12 Fünfzigstelsekunden beträgt.

„ 6. Weitere Verlangsamung der Ventrikelaktion bis zu einer Periodenlänge von 17 und 18 Fünfzigstelsekunden.



Die Kurven 3—6 sind hintereinander bei Zufuhr konzentrierter Chloroformmischung aufgenommen.

Nun werden 2 mg Atropin injiziert (8′ nach Beginn der neuerlichen Chloroformierung und bei Fortdauer derselben).

Die Ventrikelaktion wird wieder viel rascher, die Perioden betragen 16, 13, 13 Fünfzigstelsekunden, die R-Zacke ist nunmehr nach abwärts gerichtet, breit und deutlich gespalten. Eine Erholung hat nicht stattgefunden.

Versuch 15

Schwarzer Spitz, 3 kg schwer. Tracheotomie unter leichter Chloroformnarkose.

Kurve

Nr. 0. Leichte Tropfnarkose, dabei vorhandener Cornealreflex. Regelmäßige Herzaktion, Frequenz 250.

„ 1. Fortsetzung der Narkose wie bisher, Tracheotomie, Venenkanüle. Keine wesentliche Veränderung im Elektrokardiogramm, Frequenz 180.

„ 2. Pulsfrequenz von 75. Kammerautomatie. Manchmal kommen auch übergeleitete Schläge vor, die dann dem kammerautomatischen Schlag in einem Intervall von 25 Fünfzigstelsekunden folgen, während die Perioden des kammerautomatischen Rhythmus 42 Fünfzigstelsekunden betragen. Die Pause nach dem Sinusschlag ist einer Normalperiode gleich. Zufuhr 50 proz. Chloroformdampfes.

„ 4. Gleich darauf wird wieder Luft durchgeleitet und eine Atropininjektion gemacht (2 mg).

„ 8. Trotzdem ist der kammerautomatische Rhythmus erhalten geblieben. Nach 11—13 Fünfzigstelsekunden tritt immer wieder eine mächtige Ventrikelschwankung mit ganz atypischen diphasischen Nachschwankungen auf. P-Zacken sind nicht zu sehen. Die Herztätigkeit erholt sich nicht mehr, trotz Injektion eines Kubikzentimeter einer 1‰igen Adrenalinlösung. Zum Schluß treten große atypische Ventrikelschwankungen ohne jede diastolische Pause, einem sehr grobschlägigen Ventrikelflimmern ähnlich, auf. Doch beträgt eine solche Schwankungsperiode immerhin 15 Fünfzigstelsekunden.

Versuch 16.

10 kg schwerer schwarzer Hund; 1 MV. = 2 cm.

Tracheotomie, Venenkanüle.

Kurve

Nr. 0. Regelmäßiger Rhythmus, Frequenz 120. Die Überleitungszeit beträgt 0,14″; die P-Zacke ist gespalten, die Nachschwankung diphasisch, und zwar der erste Anteil nach abwärts gerichtet.

„ 1. (10′ nach Zufuhr 50 proz. Ätherluftgemisches.) Dabei Frequenzzunahme auf 140; sonst keine Veränderungen.

„ 2. (Nach 28′.) Pulsperiode ist etwas länger, sonst keine Veränderungen.

„ 3. Die Frequenz ist wieder auf 120 abgefallen (nach 30′).

„ 4. (4′ lang konzentrierter Äther.) Dabei wieder etwas Pulsbeschleunigung, aber sonst keine Veränderung. Nur sind die R-Zacken im Verhältnis zu den anderen niedriger geworden.

Zufuhr eines 50 proz. Chloroformgemisches.

„ 5. (Nach 4′.) Die P-Zacke ist zweizinkig geworden und niedriger als vorher.

„ 6. (Nach 6′.) Dasselbe.

„ 7. (Nach 8′.) Dasselbe.



Nr. 8. (Nach 11′.) Die Vorhofszacke ist sehr klein geworden.

„ 9. (Nach 16′.) Man sieht in Abständen von 28 Fünfzigstelsekunden regelmäßige sehr kleine diphasische Schwankungen, mit dem abwärtsgerichteten Anteil voran, offenbar Vorhofszacken. Daraufhin werden, während gar keine R-Zacken mehr zu sehen sind, 2 mg Atropin injiziert, und sofort fangen wieder mächtige koordinierte Ventrikelaktionen an, die aber nicht geschrieben werden konnten.

„ 10. Bei Fortdauer der Chloroformnarkose traten bald wieder R-Zacken beiläufig in demselben Rhythmus wie in Kurve 9, aber in der Form von ihnen wesentlich verschieden, auf; sie sind aufwärts gerichtet und zweizinkig.

Versuch 17.

Kaninchen. Tracheotomie, Venenkanüle. 1 MV. = 2 cm.

Kurve

Nr. 0. Normal, Frequenz 300.

„ 1. (2′ nach Zufuhr 50 proz. Chloroformgemisches.) Niedrige, abwärts gerichtete R-Zacken mit undeutlicher Nachschwankung, ohne Vorhofsaktion. Frequenz ca. 250.

„ 2. (Anschließend.) Nach einem mehrere Sekunden dauernden vollkommenen Herzstillstand treten diese Ventrikelzacken wieder in einer Frequenz von 75 in der Minute auf. Dazwischen sind kleine Wellen in einer Frequenz von 600, im Anfang sogar gegen 1000, also Flimmerwellen.

Da die Ventrikelaktionen dabei regelmäßig erfolgten, kann in Anbetracht des bestehenden Vorhofflimmerns eine Überleitung vom Vorhof nach dem Ventrikel nicht bestehen.

Nunmehr werden 2 mg Atropin injiziert. Wenige Sekunden später entstehen wieder dieselben Ventrikelschwankungen wie in Kurve 1, nur beträgt die Frequenz nicht mehr 250 sondern nur 170.

„ 4. (2′ später bei fortdauernder Narkose.) Die abwärts gerichteten R-Zacken werden breit, trapezförmig und sind an der Spitze tief gespalten. Die Nachschwankung wird scheinbar wieder deutlicher. Die Frequenz ist auf 150 gesunken.

„ 5. (Nach weiteren 10′.) Dieselben atypischen R-Zacken; es tritt nur alle 8—9 Fünfzigstelsekunden ein Schlag auf.

Nunmehr wird Luft durchgeleitet.

„ 6. (20′ später.) R-Zacken, breit mit deutlicher Nachschwankung. Die R-Zacke nach abwärts gerichtet, ein wenig an die Extrasystolen erinnernd, die von der linken Spitze ausgehen. Beiläufig alle 2″ ein Schlag.

Nun wird 1 ccm einer 1‰igen Adrenalinlösung injiziert.

„ 7. (Anschließend.) Die Intervalle betragen nunmehr an 12 Fünfzigstelsekunden. Dabei besteht ausgesprochene Bigeminie; die Paarlingsschläge folgen einander in einem Intervall von kaum 20 Fünfzigstelsekunden, und sehen einander so ähnlich, daß man auf den gleichen oder einen sehr nahe gelegenen Ursprungsort schließen muß.

„ 8. Dieselben Schwankungen mit einer etwas größeren Distanz zwischen den Paarlingen.

Weiterhin treten diese Bigeminien immer seltener und seltener auf, ½ Std. später erfolgt der Exitus, trotz energisch fortgesetzter künstlicher Atmung.



Versuch 18.

1850 g schweres Kaninchen. 1 MV. = 2 cm.
Dieselbe Versuchsanordnung.

Kurve
Nr. 0. Normal, Frequenz an 200. Zufuhr von beiläufig 15 proz. Chloroformgemisch.
„ 1. (Nach 1′.) } Starke respiratorische Niveauschwankungen.
„ 2. (Nach 2′.) }
„ 3. (Nach 3′.) Niveauschwankungen geringer, Frequenz an 300.
„ 4. (Nach 5′.) } Frequenz über 300.
„ 5. (Nach 6′.) }
„ 7. (Nach 8′.) Frequenz 180, Vorhofs- und Nachschwankungen sehr undeutlich.

Hierauf 2 mg Atropin.

„ 8. Beim gleichen Aussehen der Kurve Frequenzzunahme auf 250. Das Tier erwacht nach Luftzufuhr durch 1′.

Nun neuerdings Zufuhr von 30 proz. Chloroform.

„ 9a. (Nach 1′.) Niedrige R-Zacken ohne Vorhof- und Nachschwankung mit einer Frequenz über 300.
„ 9b. (Nach 2′.) Breite, unmittelbar anschließende R-Zacken in Form von mit der Spitze nach aufwärts gerichteten Dreiecken in einer Frequenz über 600.
„ 9c. (Nach 3′.) Dasselbe.
„ 9d. (Nach 4′.) Die Zacken sind nach abwärts gerichtet und niedriger. Die Frequenz ist beiläufig dieselbe.
„ 10. (Nach 5′.) Streckenweise ganz niedrige, dann wieder höhere Zacken, deren Frequenz weiterhin etwas abnimmt, aber immer noch etwa zwischen 400 und 500 schwankt.

Versuch 19.

Über 2 kg schweres Kaninchen; 1 MV. = 3 cm.

Kurve
Nr. 0. Normal. Die R-Zacken sind nicht höher als die P-Zacken. Frequenz 300.
„ 1. (3′ nach Zufuhr von 30 proz. Chloroform.) Dasselbe.
„ 2. (Nach 6′.)
„ 3. (Nach 14′.) Die R-Zacken sind etwas höher geworden.
„ 4. (Nach 16′.) Keine wesentliche Veränderung.
„ 5. (Unmittelbar anschließend.) Die Nachschwankung wird niedriger.
„ 6. Unmittelbar vorher sind 2 mg Atropin injiziert worden. P fehlt, die R-Zacke ist deutlich, es ist auch eine tiefe S-Zacke aufgetreten. Nach etwa 12 Schlägen sieht man wieder das Auftreten von Vorhofszacken, die zuerst knapp vor der R-Zacke stehen und dann immer weiter von ihr abrücken.

Es liegt also ein kammerautomatischer Rhythmus in einer Frequenz von 200 vor und daneben, davon unabhängig, eine etwas frequenter erfolgende Vorhofsaktion.

Die Chloroformierung wird zunächst fortgesetzt.

„ 7. Zeigt eine von Herzaktion zu Herzaktion vollkommen gleiche aber ganz atypische Kurve. Frequenz 200. Jedenfalls handelt es sich um einen heterotopen Rhythmus.

Nunmehr wird Luft zugeführt.

„ 8. Dieses Kurvenbild bleibt bestehen, nur daß die Zacken noch viel niedriger werden, und so tritt der Tod des Tieres direkt ein.

Versuch 20.

Weißes Kaninchen.

Kurve

Nr. 0. Tracheotomiert. Venenkanüle, normale Atmung. Frequenz an 300. Sehr tiefe S-Zacken.

Hierauf 5 proz. Chloroformluftgemisch.

„ 1. (Nach 2′.) Die Herzaktion im ganzen niedriger, besonders die S-Zacke. Frequenz 200.

„ 2. (Nach 3′.) Weiterhin geringes Absinken der Ventrikelfrequenz, die Kurve ist doch niedriger geworden; die Überleitungszeit von 0,05 auf 0,15″ angestiegen.

„ 3. (Nach 3′.) Arhythmische Tätigkeit des Ventrikels und komplette Dissoziation. Die P-Zacken treten regelmäßig in einer Periodenlänge von 14 Fünfzigstelsekunden auf und unabhängig von ihnen die R-Zacken, in Perioden von 28, 18, 28, 18, 28, 18 usw. Es besteht also gleichzeitig eine Bigeminie, wobei beide Anteile des Paarlings gleich aussehen, nämlich niedrige R-, tiefere S-Zacke und keine Nachschwankung. Es spricht dies für eine „echte“ Zwillingstätigkeit, wahrscheinlich vom Tawaraschen Knoten ausgehend.

Nun werden 2 mg Atropin intravenös injiziert, darauf kommt Kurve

„ 4. (Unmittelbar nachher.) Bei Fortdauer der Narkose.

Halbrhythmus, Ventrikelfrequenz 32, Vorhofsfrequenz 16 Fünfzigstelsekunden. Die Nachschwankung erscheint gespalten, doch ist die zweite Zacke zweifellos eine Vorhofsaktion.

Es wird die Narkose noch durch einige Minuten fortgesetzt und dann, da sehr langsame Schläge auftreten, künstlich geatmet.

„ 5. ($^1/_4$ Std. nach der künstlichen Atmung.) Partieller Herzblock in der Weise, daß immer zwei Vorhofsaktionen überleitet werden und dann wieder zwei Vorhofsschläge blockiert sind. Dadurch entsteht das Bild einer Bigeminie durch Überleitungsstörung. Gleichzeitig weisen die Ventrikelschwankungen den Typus der von der Spitze des linken Ventrikel ausgehenden Extrasystole auf. Nun sind es aber jedesmal überleitete Schläge mit einer Überleitungszeit von 0,18″, so daß man eine Blockierung im rechten Tawara-Schenkel, und nicht eine Extrasystole von der linken Spitze vermuten kann.

„ 6. Es werden neuerdings 2 mg Atropin injiziert, und darauf kommt es wieder zu Ventrikelaktionen in einer Frequenz von etwa 100 in der Minute. Dabei fehlt aber jede Überleitung vollständig, und die Schläge gehören teils dem kammerautomatischen, teils verschiedenen extrasystolischen Typen an.

Versuch 21.

Java-Affe. $^1/_2$ Std. vor Beginn des Versuchs 2 g Urethan per os. Vor dem Versuch wird auch zu anderen Versuchszwecken die Umschnürung nach Momburg vorgenommen.

Das normale Kardiogramm dieses Affen ist durch eine sehr hohe Nachschwankung ausgezeichnet, wie sich dies auch in einem anderen Falle bei einem Rhesus gezeigt hat.

Tropfnarkose mit Schleichscher Mischung. Nach wenigen Minuten Atemstillstand, der trotz aller Versuche der künstlichen Atmung (ohne Atemapparat) nicht mehr zu beheben ist.

Gleichzeitig ist ein Herzblock aufgetreten, so daß im allgemeinen jede 2. Vorhofsystole blockiert ist. Die Überleitungszeit beträgt 0,10—0,12″. Die R-Zacken

sind dabei fast 3 mal so groß als vor Beginn des Versuchs. Besonders fällt die mächtige Nachschwankung von diphasischem Charakter auf. Nach einigen Minuten sieht man nur noch Vorhofsschläge, und so geht das Tier zugrunde.

Versuch 22.

Kaninchen, 1500 g schwer; Tracheotomie, Venenkanüle; 1 MV. = 2 cm.

Kurve

Nr. 0. (Vorher.) Frequenz an 300. Überleitungszeit 0,06″. 20 proz. Chloroform, Hierauf allmählige Herabsetzung der Frequenz innerhalb 19′ auf die Hälfte.

„ 4. (19′ nach Beginn.) Überleitungszeit unverändert, Frequenz kaum 150, Zacken klein geworden.

Atropin 0,001 subcutan. Zunächst noch Narkose. Trotzdem Zunahme der Bradykardie, Wachsen der Überleitungszeit auf 0,17″, die R-Zacke wird flacher, die Nachschwankung negativ.

Durch Ausbleiben der Überleitung immer seltenere Ventrikelaktion. Tod trotz künstlicher Atmung ohne Chloroform in 36′.

Versuch 23.

Kaninchen 2000 g; ganz dieselbe Versuchsanordnung.

Kurve

Nr. 0. (Vorher.) Frequenz 230.

„ 1. (Nach 2′.) Nachschwankung viel niedriger.

„ 2. (Nach 4′.) Kammerautomatie ohne Vorhofsaktion. Frequenz unter 100.

„ 3. (Nach 5′.) (Sofort nach $^3/_4$ mg Atropin bei Fortdauer der Narkose) Sinusrhythmus. Überleitungszeit 0,14″. Frequenz 220.

„ 4. (Nach 12′.) (7′ nach Aufhören der Narkose.) Ventrikelsystolenausfälle, dabei P-R = 0,18″.

„ 6. (Nach 25′.) Nur Vorhofsschläge.

Versuch 24.

Hund. Tracheotomiert.

Kurve

Nr. 0. Normal. Frequenz 240.

„ 1. (1′ nach 50 proz. Äthergemisch.) Unverändert.

„ 2. ($2^1/_2$′ später.) Frequenz etwa 170, die R-Zacke ist sehr klein und gespalten. Dabei breit. Die Nachschwankung fehlt.

„ 3. (5′ seit Beginn der Narkose, seit 3′ 75 proz. Äther.) Frequenz 140. Die R-Zacken sind sehr breit, die Nachschwankung negativ. Man sieht aber keine Vorhofzacke, also wahrscheinlich Kammerautomatie.

„ 4. (6′ nach Beginn.) Die R-Zacke ist noch breiter und niedriger geworden, auch ist eine niedrige, breite S-Zacke aufgetreten.

„ 5. (Nach 8′.) In derselben Frequenz sehr kleine, niedrige, breite und gespaltene R-Zacken, sonst nichts.

Hierauf wird die Narkose unterbrochen und energisch künstlich geatmet.

„ 6. (2′ später.) Frequenz 100, schöne R- und S-Zacken und kleine positive Nachschwankung. P-Zacken sind wieder aufgetreten, es besteht komplette Dissoziation, so daß das Kurvenbild von Herzaktion zu Herzaktion wechselt.

„ 7. (5′ später.) Anscheinend normale Sinusschlagfolge Frequenz wieder 170. Die Überleitungszeit ist noch etwas verlängert, nämlich 0,17″.



Neuerdings wird 50 proz. Äthergemisch zugeführt.

Nr 8. (4′ später.) Zunächst noch unverändert. Die Überleitungszeit ist auf 0,11″ gesunken.

„ 9. (Nach 6′.) Leichte Arhythmie bei sonst normalem Kurvenbild.

„ 10. (Nach 21′.) Die R-Zacke ist wieder sehr niedrig, breit und tief gespalten. Alle anderen Zacken sind auch sehr niedrig geworden. Frequenz 130.

„ 11. (Nach 31′.) Trotz Fortdauer der Äthernarkose bei gleicher Konzentration erholt sich die Herzaktion wieder vollkommen; Frequenz 200.

„ 12. (Nach 38′.) Normale Herzaktion.

Nun wird 100 proz. Äthergemisch zugeführt.

„ 13. (1′ später.) Die R-Zacke wird sehr niedrig, breit und gespalten.

„ 14. (2′ später) ist dies noch ausgesprochener. Die R-Zacke ist niedriger als die P-Zacke.

„ 15. (Nach 3′.) Man sieht nur noch ganz niedrige gespaltene R-Zacken ohne Vorhofszacken in einer Frequenz von 120, ebenso wie in Kurve 5.

„ 16. (Nach 6′.) Dasselbe Bild.

Nun wird wieder nur Luft zugeführt.

„ 17. (Nach 8′.) Die Herzaktion hat sich wieder vollkommen erholt. Geringe Arhythmie, bei sonst normalem Aussehen.

Neuerdings wird konzentrierter Ätherdampf zugeführt.

„ 18. (Nach 6′.) Ventrikelfrequenz 60, normale Schlagfolge, sehr niedrige R-Zacken.

„ 19. Weitere Verlangsamung der Herzaktion, die R-Zacke ist ganz niedrig, die S-Zacke niedrig, breit und gespalten.

„ 20. (Nach 12′.) Frequenz 120, also wieder bedeutend rascher, dabei ist die R-Zacke sehr niedrig und bis zur Basis gespalten.

„ 21. (Nach 16′.) Dasselbe Bild.

Nunmehr wird neuerdings Luft zugeführt, das Tier erholt sich aber nicht, sondern geht, nachdem ganz niedrige kuppelförmige Schwankungen in einer Frequenz von etwa 100 aufgetreten waren, zugrunde.

Versuch 25.

Hund. Tracheotomiert, Venenkanüle. 1 MV. = 2,5 cm.

Kurve

Nr. 0. Normale Herzaktion, Frequenz 170, gespaltene Nachschwankung.

„ 1. (2′ nach Zufuhr von gesättigtem Ätherdampf.) Keine Veränderung.

„ 2 (Nach 4′.) Man sieht keine Vorhofsschwankungen, sondern nur niedrige, breite, an der Spitze gespaltene R-Zacken, auch keine deutliche Nachschwankung. Dabei tritt Bigeminie in der Weise, daß immer nach einem Paarlingsschlag zwei Schläge ohne Paarling kommen, auf. Das Intervall zwischen den beiden Bigemini beträgt 9, das zwischen den anderen Schlägen 21 Fünfzigstelsekunden. Eine Deutung der Bigeminie ist nur insofern möglich, als beide Schläge den gleichen Ausgangspunkt zu haben scheinen.

Nun wird nur 50 proz. Ätherdampf zugeführt.

„ 3. (Nach weiteren 4′.) Noch breitere Ventrikelzacken mit sanfter abfallenden, absteigenden Schenkeln. Daneben sieht man vereinzelte, offenbar extrasystolische Schläge mit einer breiten, abwärts gerichteten und gespaltenen Schwankung. Streckenweise schließen die Ventrikelaktionen so dicht aneinander, daß zwischen ihnen keine Pause entsteht, das Bild erinnert an Kammerflimmern. Die Dauer einer solchen Schwankung beträgt $^1/_5$″, die Frequenz daher 300, für Kammerflimmern also etwas



langsamschlägig. Daran schließt sich wieder Bigeminie mit immer größeren Intervallen zwischen einem jeden Paar.

1′ später trotz Atropininjektion von 3 mg in die Vene Exitus. Vielleicht war diese Dosis zu hoch (!).

Versuch 26. 29. X. 1912.

Schäferhund, 18 kg, bekommt um 4^{05} 4,0 g Urethan, in 10 ccm Wasser gelöst, subcutan. Da das Tier nicht einschläft, werden nach 25′ noch weitere 4,0 g, in ca. 5 ccm Wasser gelöst, subcutan injiziert.

4^{40} Tracheotomie und Äthernarkose; da der Hund sehr unruhig ist, um
4^{52} 2,0 Urethan in die rechte V. jugularis; weiter große Unruhe.
4^{55} 5 ccm 3 proz. Morphinlösung intravenös. Sofort tiefe Narkose. Freipräparierung beider N. vagi.
5^{05} Luftatmung.

Kurve
Nr. 1. 5^{17} Normalaufnahme; hierauf Durchschneidung beider N. vagi.
Atmung mit 50 proz. Chloroform.
,, 2. 5^{21} Nach der Durchschneidung beider N. vagi.
,, 3. 5^{24} Der Vorhof schlägt schlecht (Suspensionskurve); am Elektrokardiogramm keine wesentliche Veränderung.
,, 4. 5^{28} Herz gebläht, Kontraktionen schwach, Puls in der A. femoralis klein. Nachschwankung diphasisch.
,, 5. $5^{32,5}$ Vorhof gebläht, kaum sichtbare Schläge.
,, 6. 5^{42} } (30′. Seit Beginn der Narkose keine wesentliche Veränderung.
,, 7. 5^{49} } Hierauf Luftatmung bis
,, 8. 5^{56} Puls und Herzkontraktionen kräftiger; am Elektrokardiogramm keine wesentliche Veränderung.
Hierauf Voll- (100 proz.) Chloroform.
,, 9. 5^{58} Das Herz beginnt sich zu blähen, Kontraktionen schwächer, Puls noch gut.
,, 10. 6^{03} } Das Herz erscheint blau, scheinbar Verschlechterung der Herz-
,, 11. $6^{12,5}$ } tätigkeit bei gutem Pulse.
,, 12. 6^{21} } Während der Aufnahme 1 ccm Chloroform intravenös. Sehr rasche
,, 13. 6^{26} } Abnahme der Größe der Kontraktionen; am Elektrokardiogramm keine weitgehendere Differenz.

Versuch 27 vom 5. XI. 1912 s. oben S. 32.

Versuch 28. 7. XI. 1912.

Foxterier, 9 kg, sehr wild, schwer zu bändigen, wurde mit dem Strick ein wenig stranguliert. Subcutan morphinisiert (10 ccm 3 proz. Lösung). Thoraxeröffnung, sehr bedeutender Vagustonus.

Kurve
Nr. 1. 4^{32} Normal; 2 gespaltene R-Zacken; ab 4^{34} Atmung mit 50 proz. auf ca. 40° erwärmten Chloroforms.
,, 2. 4^{35} Herz stark gebläht, Pulsverlangsamung, Fehlen von Vorhofswellen in der Suspensionskurve. Fehlen der P-Zacke.
,, 3. 4^{39} Sehr schwache Kontraktionen; R-Zacke 3 fach gespalten, Nachschwankung positiv, keine Vorhofswellen in der Suspensionskurve, keine P-Zacke.
,, 4. 4^{40} An der A. femoralis kein Puls tastbar; Dissoziation.
,, 5. 4^{45} Beide N. vagi mit Chloräthyl durchfroren. Um 4^{46} Durchschneidung beider N. vagi.



Nr. 6. 4^{47} Deutlicheres Hervortreten der Vorhofszacken im Elektrokardiogramm. Frequenz 43, Dissoziation; keine sichtbaren Ausschläge an der Suspensionskurve; um 4^{48} Atropin 0,002 intravenös, hierauf

„ 7. 4^{48} Frequenz 36; nur Vorhofs-, keine Ventrikelkontraktionen sichtbar, Atropin scheint nicht in Zirkulation gekommen zu sein, deshalb Herzmassage; Frequenz steigt auf 110.

„ 8. 4^{50} Normale Überleitung, eigentümliche verbreiterte R-Zacken, an der Suspensionskurve keine Ausschläge zu sehen; hierauf Luftatmung bis

„ 9. 5^{07} Auf Herzmassage gute Herztätigkeit, Frequenz 200; positive Nachschwankung, kräftige Vorhofszacken, gute Ausschläge an der Suspensionskurve.

Ab 5^{08} Atmung mit bis auf ca. 34° erwärmtem Chloroform.

„ 10. 5^{08} Rasche Abschwächung der Herzkontraktionen. Frequenz 125, Vergrößerung der R-Zacke, Verkleinerung von P. und T. S-Zacke fehlt öfters.

„ 11. 5^{09} Der Vorhof flimmert. Arrhythmie, starke Vertiefung der S-Zacke.

„ 12. 5^{10} Vorhof schlägt wieder.

Ab 5^{13} Luft und Herzmassage ohne Erfolg.

Versuch 29. 11. XI. 1912.

Weißer Spitz, 11 kg, bekommt um 10^{04} 14,0 g Urethan, in 140 ccm Wasser gelöst, intravenös.

10^{08} Ziemlich ruhig, kein Cornealreflex; Tracheotomie.

10^{11} Atmung mit 50 proz. Ätherdampf; Reflex wieder vorhanden.

10^{35} Thoraxeröffnung vollendet; ab 10^{45} Luftatmung. N. vagi intakt.

1 MV. = 1,4 cm.

Kurve

Nr. 1. 10^{50} Hierauf Atmung mit 50 proz. Chloroformdampf.

„ 2. 10^{52} Herztätigkeit langsamer, Verkleinerung von P und T., Vergrößerung von R.

„ 3. 10^{53} Sehr bedeutende Herabsetzung der Kontraktilität, Abnahme der Frequenz; schlechte Vorhofsschläge, enorme Zunahme von R., Verkleinerung von P.

„ 4. 10^{54} In der A. femoralis kein Puls zu fühlen. P. noch kleiner, R. größer.

„ 5. 10^{56} }
„ 6. 10^{57} } Block, 1 : 2 abwechselnd.

„ 7. $10^{58,5}$ Sehr starke Herzdilatation — Herzstillstand.

Durch Luftzufuhr und Herzmassage rasche Erholung.

„ 8. 11^{17} Noch bei Luftatmung; hierauf wieder 50 proz. Chloroform.

„ 9. 11^{19} Das Herz beginnt sich zu blähen.

„ 10. 11^{20} Herzaktion sehr schlecht.

„ 11. $11^{21,5}$ }
„ 12. 11^{25} } Carotis pulslos; Block 1 : 2.
„ 13. 11^{29} }

„ 14. 11^{31} Stillstand; nach der Aufnahme 0,0025 Atropin intravenös und $^1/_2$′ nach der Einspritzung Luftatmung.

Um 11^{32} schlägt der Vorhof wieder schön, um $11^{32,5}$ beginnen auch die Ventrikel zu schlagen.

„ 15. 11^{33} }
„ 16. 11^{34} } Vorhofschläge besser; noch Block 1 : 2.

„ 17. 11^{35} Schwache Ventrikelkontraktionen, jeder Schlag übergeleitet, Bradykardie.



Nr. 18. 11^{39} Weiter sehr schlechte Herzkontraktionen. Herzmassage durch 1′. Das Herz bleibt aber sehr schlaff und scheint — nach anfänglich normaler Überleitung — zu flimmern.

„ 19. 11^{45} Aussetzen der künstlichen Atmung.

Versuch 30 vom 12. XI. 1912 vgl. oben S. 27.

Versuch 31. 14. XI. 1912.

11 kg schwerer Dachsbastard. 4^{06} 10 g Urethan intravenös.

Ab 4^{10} Narkose mit Volläther.

„ 4^{40} Narkose mit 50 proz. Äther.

„ 4^{57} Luftatmung.

Kurve

Nr. 1. 5^{06} Puls gut tastbar, spontane Atembewegungen, Blutdruck 90 mm Hg. Ab 5^{09} Narkose mit 33 proz. Chloroform. Blutdruck sinkt nach 1′ auf 80 mm Hg.

„ 2 u. 3. 5^{10} Herz gebläht, Druck 75 mm.

„ 4. $5^{17,5}$ Blutdruck 75 mm. Hierauf Zufuhr von 50 proz. Chloroform. Die spontanen Atembewegungen sind etwas schwächer, dauern aber noch fort.

„ 5. 5^{21} Atmung verstärkt, Druck 45 mm Hg. Pulsverlangsamung, Abschwächung der Suspensionskurve, diphasische P-Zacke, Verkleinerung der Nachschwankung.

„ 6. 5^{22} Schwächerwerden der Herzaktion, Druck fast 0, Herz gebläht, Bradykardie, normale Überleitung. Hierauf Durchschneidung beider N. vagi.

„ 7. 5^{23} Unmittelbar nach der Durchschneidung Druck 0, Frequenzzunahme, Wiederauftreten der Vorhofswellen in der Suspensionskurve.

5^{25} 0,0025 Atropin.

„ 8. 5^{26} Block 1 : 2; Verschwinden der AS. Vorhofswellen in der Suspensionskurve.

„ 9. 5^{27} Dissoziation (nach Atropin!); Kammerautomatie links. Luftzufuhr.

„ 10. 5^{29} Frequenzabnahme. Keine mechanische Erregbarkeit des Herzens.

„ 11. 5^{31} Während der Aufnahme mechanische Reizung der Herzspitze, ohne Effekt.



Studien über die Wirkung des aseptischen chirurgischen Gewebszerfalles und Versuche über die Ursachen des Verbrennungstodes.

Von

Privatdozent Dr. **Heyde** (Marburg a. L.) und Dr. **Vogt** (Petersburg).

(Aus der chirurgischen Klinik Marburg a. L.)

Eingegangen am 27. Januar 1913.

Es ist auffallend, daß man den Folgezuständen, die durch aseptische Nekrose zerstörten Gewebes bedingt sind, in der Chirurgie bisher so gut wie keine Beachtung geschenkt hat. Auch die neueren Lehrbücher enthalten über dieses Kapitel so gut wie nichts. Ein genaues Studium der bei den bakteriellen Nekrosen eintretenden Vorgänge hat aber eine Kenntnis der Wirkung des aseptischen Gewebszerfalles zur Voraussetzung. Erst dann erscheint es möglich, eine Schädigung von der andern abzutrennen. Eine eingehende Bearbeitung dieser Fragestellung war zu der Zeit, wo wir mit unseren Experimenten begannen, noch nicht erfolgt[1]).

Außerdem war es wahrscheinlich, daß der Organismus auf den Untergang größerer Gewebsbezirke in bestimmter Weise reagieren würde. Zeigt uns doch die klinische Beobachtung, daß wir häufig nach aseptischen Nekrosen Temperatur- und Pulsanstieg vorfinden, die in schwereren Fällen sogar in das Gegenteil, den Kollaps, übergehen können. Für die vorliegenden Untersuchungen kam es darauf an, diese Fragen von allgemeineren Gesichtspunkten zu prüfen. Auf Untersuchungen über das Auftreten von Isolysinen, Isoagglutinen und Autocytotoxinen haben wir uns nicht eingelassen. Die Untersuchungen reichen größtenteils bis in das Jahr 1910 zurück und sind aus äußeren Gründen erst jetzt zur Veröffentlichung gelangt. Wir haben uns bemüht, soweit es möglich war, die einschlägige Literatur heranzuziehen. Insbesondere waren die zahlreichen Arbeiten über Anaphylaxie zu berücksichtigen, da gerade dieses modernste Gebiet der Immunitätsforschung zahlreiche Beziehungen zu unserem Thema aufweist.

[1]) Ein Teil der Resultate ist ganz kurz bereits in der Doktordissertation von Vogt, Marburg 1912, sowie in den Arbeiten von Heyde, Medizinische Klinik 1912, Nr. 7 und Zentralblatt für Physiologie **25**, Nr. 12 und **26**, Nr. 9, sowie Verhandlungen des Chirurg. Kongresses. 1912 veröffentlicht worden. Die Versuche gelangen hier ergänzt und vervollständigt zur Veröffentlichung.



Fast der einzige, der sich früher mit der Wirkung des Zellzerfalles intensiver beschäftigt hat, ist Heile, der der ganzen Frage vom Standpunkte der Lehre von der Wundheilung näher zu kommen suchte. Er sieht in dem zugrunde gegangenen Gewebe die Ursache zu seiner Neubildung, eine Ansicht, die neuerdings wieder von Kapsenberg aufgenommen und verfochten ist. Letzterer denkt hier besonders an eine reizende Wirkung von Autocytotoxinen.

Unsere ersten Versuche beschäftigten sich mit der Frage des Verbrennungstodes. Trotz eingehender klinischer und umfangreicher experimenteller Arbeit ist die Frage nach den Ursachen des Verbrennungstodes immer noch nicht als definitiv gelöst zu betrachten. Insbesondere herrscht noch keine Klarheit darüber, ob die einzelnen Grade der Verbrennung sich gegeneinander gleichwertig verhalten und welchen Einfluß das nekrotische Gewebe besitzt. Wohl von allen Autoren wird für die im Anschlusse an den Insult eintretenden Todesfälle eine Reflex- bzw. Shockwirkung anerkannt. Die Differenzen der Anschauung beziehen sich im wesentlichen auf die Fälle von Spättod nach ausgedehnten Verbrennungen.

Wilms hat zuerst auf Grund genauer klinischer Studien den letalen Ausgang mit schwergiftigen, durch den Eiweißzerfall sich bildenden Stoffwechselprodukten in Verbindung gebracht.

Diese durch resorptiven Abbau des zerstörten Eiweißes sich bildenden Stoffwechselprodukte glaubte er im Urin durch die Albumosenreaktion nachweisen zu können.

Weiterhin legt Wilms namentlich für Verbrennungen zweiten Grades auf die Wasserverarmung des Gewebes großes Gewicht. Von nicht zu unterschätzendem Einflusse ist hierbei außerdem die Bedeutung der Infektion.

In neuerer Zeit hat Hermann Pfeiffer (Graz) in sehr sorgfältigen und mühevollen Untersuchungen die Frage nach den Ursachen des Verbrennungstodes zu klären versucht.

H. Pfeiffer hat zum ersten Male zielbewußt den nach ausgedehnten Kombustionen auftretenden Tod als Autointoxikation gedeutet und zahlreiche Beweise für die Richtigkeit seiner Behauptung erbracht. Eine große Reihe seiner Versuche, auf die genauer an dieser Stelle in ihren Einzelheiten nicht eingegangen werden soll, befassen sich mit der Frage des Harngiftes, seiner Darstellung und seinen Eigenschaften.

Über den Ort der Entstehung der giftigen Abbauprodukte ist es zu einer Einigung bisher nicht gekommen. Auch sind die Kontroversen über Veränderungen des Blutes, Bildung von hyalinen Thromben usw. noch nicht als abgeschlossen zu betrachten.

Weidenfeld suchte sich über den Entstehungsort der Verbrennungsgifte dadurch Einblick zu verschaffen, daß er in die Peritoneal-

höhle von Versuchstieren rasch aufgekochte Hautstückchen brachte. Diese sollten nach seiner Ansicht giftig wirken, während normale Haut ohne Schaden vertragen werden konnte.

H. Pfeiffer hat an diesen Versuchen Kritik geübt. Unleugbar ist Weidenfeld in seinen Schlußfolgerungen zu weit gegangen. Wir werden aber später auf eigene ähnliche Experimente zurückkommen, die zeigen sollen, daß seine Ansicht in bestimmter Hinsicht zu Recht besteht.

Das Gift selbst aus verbranntem Gewebe isoliert zu haben, behauptete Parascondolo, der außerdem über die hämolytische Fähigkeit seines Giftes und die Möglichkeit einer aktiven und passiven Immunisierung bisher durch Nachuntersuchungen unbestätigte Angaben machte.

Eine größere Anzahl von Forschern besprechen die Bedeutung der Blutveränderungen.

Seit den Untersuchungen von Klebs, der nachwies, daß Kaninchen, deren Ohren man langsam im Wasserbade erhitzte, mit Sicherheit eingingen, war man über die Rolle, die die Zerstörung der Blutkörperchen spielen sollte, eigentlich nur einer Ansicht.

Dazu kam, daß die beim Menschen öfter beobachteten Läsionen, namentlich im Duodenum, eigentlich nur durch embolische Entstehung erklärt werden konnten.

Erst die Nachprüfung der Angaben Dieterichs, der Auto- bzw. Isolysine im Blute Verbrannter nachgewiesen haben wollte, schien die Bedeutung der Blutläsion erschüttern zu wollen.

Besonders die Arbeiten von Burkhardt, Helstedt, Doering und Pfeiffer erwiesen, daß Hämolysine nicht auftraten, sondern daß die konsekutive Hämoglobinämie und Hämoglobinurie die Folge der direkten Hitzeeinwirkung ist.

Im Einklange mit Scholz konnte Helstedt nachweisen, daß die präventive künstliche Anämie des Läsionsgebietes den Eintritt des Todes nur innerhalb gewisser Temperaturgrenzen verhindert.

Gerade dies aber ist der springende Punkt. Meist ist die Einwirkung auf die Oberfläche bei den Verbrennungen ganz flüchtig. Auch muß man glauben, daß die verbrühte oder verbrannte Schicht eine Art schlecht leitender Schutzdecke bildet. Bedingungen, wie sie der Versuch von Klebs zur Voraussetzung hatte, werden in Wirklichkeit nur sehr selten vorhanden sein.

Daß im wesentlichen die Abbauprodukte des nekrotisierten Eiweißes, die nicht am Verbrennungsorte entstehen, die Erscheinungen auslösten, war die von Pfeiffer vertretene Ansicht. Es handelt sich dabei nach seiner Meinung um Körper, die schon normalerweise in Spuren entständen. Es stellt demnach das Auftreten dieser Substanz, wie sich weiter aus Versuchen an nephrektomierten Kaninchen ergab, nichts



für die Verbrennung Charakteristisches dar, sondern sie bildet sich als Abkömmling des zerfallenden Eiweißes schon unter normalen Verhältnissen.

Infolge der Verbrühung treten nach Pfeiffer diese Körper so im Übermaße auf, daß sie durch die Nieren nicht mehr ausgeschieden werden können. Es erfolgt also der Verbrühungstod nach Pfeiffer eigentlich infolge einer sekundären Niereninsuffizienz, die bis zur Urämie fortschreiten kann. Pfeiffer nannte deshalb diese Form der Autointoxikation Überproduktionsurämie.

Diese Resultate hat Pfeiffer weiterhin ergänzt. Bei seinen Anaphylaxieversuchen mit S. Mita konnte er zeigen, daß es im Gefolge einer Sensibilisierung von Meerschweinchen zum Auftreten von proteolytisch wirkenden Fermenten kommt, die nunmehr das Antigen der Vorbehandlung bis zu Spaltungsprodukten von Peptoncharakter abzubauen vermögen. Es zeigte sich, daß der Harn sensibilisierter Tiere, die einen anaphylaktischen Shock durchgemacht hatten, genau dieselben giftigen Eigenschaften erwarb, wie der Urin verbrannter Tiere, daß es sich hier also wahrscheinlich um die gleichen giftigen Körper handele.

Ein ähnliches Verhalten konnte an Meerschweinchen nachgewiesen werden, die mit photodynamischen Stoffen sensibilisiert, dem Licht einer Bogenlampe ausgesetzt werden.

Die Tiere verhielten sich wie anaphylaktische, zeigten dieselben Symptome und boten den charakteristischen Temperatursturz dar. Gleichzeitig trat im Urin das giftige Prinzip auf.

Pfeiffer hebt in seinen Untersuchungen besonders die Gleichartigkeit des gebildeten Giftkörpers hervor, das überall dort entstehen soll, wo Eiweiß parenteral zugrunde geht. Ob der im Urin ausgeschiedene giftig wirkende Stoff mit diesen Spaltungsprodukten zu identifizieren sei, läßt Pfeiffer unentschieden. In einer brieflichen Mitteilung an Heyde hat er die Identität der Spaltungsprodukte und des Harngiftes ausdrücklich in Frage gestellt.

Versuche über die nekrotisierende Komponente seines Verbrennungsgiftes hat Pfeiffer u. W. nicht weiter veröffentlicht. Hier wäre es gerade interessant gewesen, zu erfahren, inwieweit das nekrotisierende Prinzip in Beziehung zu dem anaphylaktischen Reaktionskörper steht, zumal da Pfeiffer die nekrotisierende Komponente für die Nierenschädigung verantwortlich macht, ihr also eine erhebliche Bedeutung zum Zustandekommen des Verbrühungstodes zumißt.

Die Untersuchungen, die Heyde und Vogt zusammen an der Marburger chirurgischen Klinik ausgeführt haben, setzten es sich besonders zum Ziel, einmal den Ort der Entstehung der Giftkörper festzustellen, die Bedeutung des Überempfindlichkeitsproblems für diese Verletzungen



zu studieren und endlich Experimente über die Übertragbarkeit des Giftes auszuführen. Außerdem sollen hier eine Reihe chemischer Versuche, die im Laboratorium von Prof. Kutscher-Marburg zur Ausführung kamen, besprochen werden.

Den Experimenten von Pfeiffer haftet insofern die Möglichkeit einer Komplikation an, als er das ganze Hinterteil seines Versuchstieres mit kochendem Wasser verbrannte. Dies muß aber Unsauberkeit der Versuchstiere bei noch so peinlicher Pflege bedingen, die wiederum sehr bald zum Exitus führen kann. Es wäre nicht ganz auszuschließen, daß die Nierenschädigung zum Teil auf Rechnung einer Blasenlähmung und konsekutiven ascendierenden Pyelitis zu setzen ist. Auch die Darmfunktion mußte natürlich bei diesem Verfahren schwer leiden. Auch lebten die Tiere durchschnittlich nur sehr kurze Zeit. Sauerbruch und Heyde haben entsprechende Erfahrungen bei ihren Parabioseversuchen im Anfang gemacht. Um die Verhältnisse möglichst wenig kompliziert und einfach zu gestalten, wurden die Verbrennungen mit einem Glüheisen ausgeführt.

Das einzige, worauf man dabei achten muß, ist der Umstand, daß man nicht die Wirbelsäule verletzt, wodurch ebenfalls Störungen der Resultate hervorgerufen werden können. Diese Verbrennungen, am rasierten Tiere in Narkose ausgeführt, bieten eine Reihe von Vorteilen. Zunächst läßt sich mit der Übung das Maß der Hitzeeinwirkung genau dosieren. Weiterhin fallen aber die oben erwähnten Komplikationen fort. Man erhält somit einheitliche und einander vergleichbare Resultate.

Wir betrachten zunächst die Erscheinungen nach einfachen Verbrennungen. Es ist um so interessanter, diesen Beachtung zu schenken, als die menschliche Pathologie uns hier ein sehr interessantes Problem zu lösen aufgibt. Bekanntlich ist die Resistenz der einzelnen Individuen gegenüber Brandwunden sehr verschieden. Für Erwachsene fordert man ein bestimmtes Maß der Ausdehnung zur Entstehung schwerer Erscheinungen. Anders verhalten sich dagegen jüngere Menschen. Hier ist die Empfindlichkeit viel größer. Es ist den Chirurgen eine bekannte Tatsache, daß Kinder selbst nach kleineren Verbrennungen, wir habe solche nur an der Stirn oder an einem Arme gesehen, zunächst ganz munter bleiben, im Bettchen spielen und sich mit ihren Kameraden unterhalten. Plötzlich, oft zwischen dem 12. und 15. Tage, manchmal auch noch früher, verfallen die Kleinen, werden unruhig, bekommen Krämpfe und der Exitus tritt zu einer Zeit ein, wo man sich zu der günstigsten Prognose berechtigt glaubte. Dabei bleibt der Urin bis zum Eintritt der Krämpfe häufig normal. Weiterhin ist uns ein entsprechendes Verhalten auch von Erwachsenen bekannt. Der eine Fall betraf einen Studenten, der abends mit der brennenden Zigarre auf dem Klosett einschlief und sich eine erhebliche Verbrennung, über



ein Drittel der Körperoberfläche, zuzog. Nachdem es ihm in den ersten 10—12 Tagen verhältnismäßig gut gegangen war, trat am 13 Tage ein heftiger Umschwung ein. Plötzlich wurde der Kranke unbesinnlich, aufgeregt, bekam Atemnot und Cyanose, während die Herzkraft zunächst ungeschwächt blieb. Er starb am nächsten Tage, ohne das Bewußtsein wiedererlangt zu haben. Hier enthielt der Urin dauernd Eiweiß. Die andere Beobachtung betrifft einen Arbeiter S. mit einer Reithosenverbrennung 2. und 3. Grades. Wir sind über diesen Kranken um so mehr orientiert, als er sehr sorgfältig beobachtet wurde und wir schon damals uns mit diesen Fragen befaßten.

Die an sich nicht tödliche Verletzung machte dem sehr widerstandsfähigen und kräftigen Kranken zunächst gar keine Beschwerden. Wir haben damals den Urin jeden Tag verimpft, ohne daß im Anfang irgendeine Giftigkeit desselben nachweisbar war. Auch Eiweiß- und Albumosenreaktion waren negativ. Am 11. Tage traten erst heftige, dann vorübergehende Krampfanfälle auf, wobei der Kranke blau und unbesinnlich wurde. Mit Genehmigung des damaligen Chefs, Herrn Geheimrat Friedrichs, wurde Atropin mehrmals gegeben, ohne daß eine Beeinflussung des Zustandes zu erkennen gewesen wäre. An diesem Tage betrug die Urinmenge das gleiche wie vorher, Eiweiß- und Albumosenreaktion verhielten sich gleich negativ. Nur das giftige Prinzip hatte sich eingestellt und tötete weiße Mäuse innerhalb kurzer Zeit, während eine nekrotisierende Komponente nicht festzustellen war. Es sind dann von uns noch eine Reihe von Kranken genau beobachtet worden, die ohne Veränderungen im Verhalten des Urins, bei Fehlen der Eiweiß- und Albumosenreaktion bis zu ihrem Tode blieben und bei denen nur das Auftreten der Giftigkeit des Urins das erste sichere Signal der Intoxikation wurde. Aus dieser Erfahrung können wir die Prüfung des Harns solcher Kranken an weißen Mäusen, 1 ccm i. p., nach Pfeiffer auch aus klinischen Gründen nur empfehlen, da sie hinsichtlich der Prognose von einem gewissen Werte sein kann.

Wir haben dann weiterhin zwei bekannter Kinderärzte gesprochen, die ebenfalls über reiche Erfahrung auf dem Gebiete verfügten und eine Bestätigung der von uns gemachten Beobachtungen erhalten. Auch sie hatten wiederholt gerade bei Kindern nach kleinen Verbrennungen überraschende letale Ausgänge erlebt und neigten der von uns vorgetragenen Ansicht zu. Zuletzt möchte ich noch erwähnen, daß auch Wilms den Nierenveränderungen gegenüber skeptisch dasteht und auf Fälle hinweist, wo selbst nach ausgedehnten Verbrennungen jegliche Veränderungen dieser Organe vollkommen fehlten.

Wir möchten hier gleich hervorheben, daß unsere Tierversuche im Einklange mit den klinischen Erfahrungen standen.

In einer Anzahl von Versuchen konnten wir ein ganz gesetzmäßiges

Verhalten der Versuchstiere erkennen. Im allgemeinen blieben die Tiere vollkommen normal und verhielten sich wie gesunde die nächsten Tage hindurch. Dann trat meist unvermittelt ca. am 5., 6. Tage eine zunehmende Mattigkeit ein, die unter rapidem Temperatursturz zum Tode führte.

Diese Versuche haben wir dann noch mit allen Kautelen bezüglich des Urin- und Blutbefundes ergänzt. Abgesehen von einer in einzelnen Fällen immer vorübergehend auftretenden Hämoglobinämie und Hämoglobinurie, blieb der Urin auch seiner Menge nach normal. Die letzte Probe enthielt bisweilen das giftige Prinzip in größerer Menge.

Der Sektionsbefund war immer der gleiche. Der rechte Vorhof war dilatiert, meist strotzend mit Blut gefüllt, das nicht geronnen war, wie überhaupt eine vermehrte Gerinnungsfähigkeit des Blutes niemals festgestellt werden konnte. Dagegen fanden sich manchmal Blutungen in die Lungen und stets eine ausgesprochene Hyperämie des Magen-Darmkanals. Bisweilen bestand deutliche Geschwürsbildung.

Wir lassen hier ein Protokoll, wie wir es als charakteristisch kennen gelernt haben, folgen:

M.[1]) 6. 4. 10. Ca. 230 g. Verbrennung von 25 qcm auf dem Rücken. Hinterher munter.
7. 4. 10. Temp. 38,5.
8. 4. 10. „ 38,2.
9. 4. 10. „ 37,5; krank, frißt nicht.
9. 4. 10. Nachm. Temp. 37.5.
10. 4. 10. Temp. 37,4; ders. Bef.
11. 4. 10. „ 37,4; schweres Atmen.
12. 4. 10. Von Zeit zu Zeit Zuckungen, mittl. Temp. 34.
13. 4. 10. † morgens im Kollapse.

Starke Hyperämie des Magendarmkanals. Blutungen in den Lungen und der Magenschleimhaut.

Die mikroskopische Untersuchung zeigte eine kleinzellige Infiltration und starke Hyperämie im Magendarmtraktus. In beiden bestanden Epitheldefekte, die durch die Blutungen zustande gekommen zu sein schienen. Hyaline Thromben wurden nicht gefunden.

Die Nieren boten keine makroskopischen Veränderungen. Auch mikroskopisch ließ sich weder trübe Schwellung noch interstitielle Fettanhäufung feststellen. Auffallend war in anderen Versuchen eine deutliche Hyperämie der Gehirngefäße. Ähnlich waren die andern Sektionsergebnisse.

Nach diesen Befunden können wir uns nicht von der Tatsache überzeugen, daß bei dieser Versuchsanordnung der Tod der Versuchstiere eine Folge sekundärer Nierenschädigung ist.

[1]) Meerschweinchen.





Um aber ganz sicher zu gehen, haben wir in einer Zahl von Versuchen Blut, Serum, Urin jeden Tag getrennt aufgefangen (Meerschweinchen) und an weißen Mäusen geprüft. Außerdem wurde jedesmal die Biuretreaktion und Untersuchung auf Eiweiß angestellt. Giftigkeit der Seren und des Urins fehlten in diesen Fällen (5) vollkommen. Eiweiß trat sub finem bei einem auf. Hervorzuheben ist, daß wir in der Mehrzahl der Fälle Krämpfe vermißten.

Auch die nekrotisierende Komponente des Urins war in diesen Experimenten nicht nachweisbar.

Wir können daher der Erklärung Pfeiffers, daß der Tod bei der Verbrennung infolge einer Niereninsuffizienz mit sekundärer Überproduktionsurämie eintritt, nicht nach unsern Befunden beipflichten. Wir sind mit ihm überzeugt, daß es sich um eine Autointoxikation handele. Diese Vergiftung setzt aber unserer Ansicht nach vorwiegend im Gefäßsystem an und bringt durch Senkung des Blutdruckes und Vasoparalyse die Tiere zum Exitus. Außerdem soll eine Wirkung auf die inneren Organe nicht bestritten werden. Bei eingetretener Nierenalteration wird naturgemäß das Gift leichter zurückgehalten. Wir sind aber der Ansicht, daß diese Schädigung nicht die Vorbedingung für den Tod ist.

Gleichzeitig scheint eine ausgesprochene Affinität des Giftes zum Magendarmtraktus zu bestehen. Sie äußert sich in der Hyperämie, die wir niemals vermissen und ev. sekundären Geschwürsbildungen. Diese Hyperämie ist wohl mit größter Wahrscheinlichkeit darauf zurückzuführen, daß das fragliche Gift im Darmtraktus zur Ausscheidung gelangt. Gleichwohl ist es nicht gelungen, aus dem Kote das giftige Prinzip zu gewinnen, so sehr wir danach gesucht haben. Es könnte zu seiner Zerstörung gewiß das Schleimhautepithel beitragen. Es haben also die besagten Versuche in vielen Punkten eine Bestätigung der Pfeifferschen Behauptungen erbracht, die sich weiterhin noch durch Untersuchungen am Krankenbette vervollständigen ließen.

In einzelnen Punkten weichen wir von seiner Deutung der Befunde aber ab.

In einer zweiten Versuchsserie prüften Heyde und Vogt die Wirkung mehrmaliger Verbrennungen auf dasselbe Tier.

Wir gelangten zu diesem Vorgehen durch den eigentümlichen Verlauf, den manche kranke Tiere zu nehmen pflegten. Dieser Verlauf ließ sich mit der Annahme einer einfachen Vergiftung nur schwer erklären. Es gilt dies natürlich nur für die Fälle, wo die Tiere mehrere Tage lebten, erst vollständig munter waren, um dann in einem kollapsartigen Zustande zugrunde zu gehen.

Ob nach mehreren Verbrennungen die einzelnen Erscheinungen sehr viel schwerer und bedrohlicher sein würden, war nicht ohne weiteres sicher.



Wir haben aber auch in diesen Versuchen, die noch von Heyde ergänzt wurden, gleichmäßige Resultate erzielt.

Das Charakteristische besteht darin, daß die Versuchstiere, soweit sie den primären Insult überstehen, nach dem zweiten Trauma, gewöhnlich ebenfalls erst nach einiger Zeit, aber unter viel schwereren Symptomen zugrunde gehen. Wir fügen hier ein neueres Protokoll ein.

Meerschweinchen ca. 230 g.

3. 3. 12 verbrannt; 20 qcm keine Reaktion. Temp. 38.
Bleibt gesund bis 6. 3. 12. Abermalige Verbrennung derselben Fläche (Zuckungen). Temp. 37,7.

7. 3. Gesund, läuft munter herum. Temp. 38.

8. 3. Gesund, läuft munter herum. Temp. 38,1.

9. 3. Gegen Abend etwas matter. Temp. 37,8.

10. 3. Morgens matt, frißt nicht. Temp. 37,6; nachm. 37,5.

11. 3. Morgens matt, frißt nicht. Temp. 37,2; abends 36,9.

12. 3. Morgens. Temp. unter 35. Stirbt im Laufe des Vormittags.

Sektion. Verbrennungsfläche ohne jede Infektion. Einfache Hyperämie der Subcutis. Lebhafte Injektion der Därme und des Magens. Ulcus im Magenfundus. Nieren makroskopisch nicht verändert; mikroskopisch normal. Leber normal. Urin giftig, ohne Albumosen- und Eiweißreaktion. Blut im rechten Herzen flüssig. Wird aus der Hohlvene ausgesaugt. Serum ungiftig. Keine Veränderungen der R. B. K.

Ich gebe weiter das Protokoll 21 aus der Vogtschen Arbeit wieder.

25. 4. 10. Abends. Kaninchen; Verbrennung auf dem Rücken 150 qcm. Temp. vor dem Versuche 38,7. Beschleunigte Atmung.

26. 4. 10. Vorm. ziemlich ruhig. Temp. 38. Abends Temp. 37,4.

27. 4. 10. Vorm. ziemlich ruhig. Temp. 38,5. Abends ziemlich ruhig, Temp. 38,8.

28. 4. 10. Vorm. ziemlich ruhig. Temp. 38. Nachmittags nochmals intensive Verbrennung derselben Fläche. Hinterher matt. Abends matt, Temp. 39,3.
Urinwirkung unsicher.

30. 4. 10. Vorm. munter. Temp. 39,1. Abends ebenso. Temp. 40,2.

1. 5. 10. Vorm. lebhaft. Temp. 39,5.

2. 5. 10. Lebhaft. Temp. 36,6. Abends lebhaft. Temp. 39,2.

3. 5. 10. Vorm. sehr matt, stark entkräftet. Temp. 37,1. Nachm. tot.

Sektion. Hautlappen wie oben. Hyperämie des Magendarmkanals. In der rechten Niere kleine infarktähnliche Blutungen, linke Niere normal. An der Magenschleimhaut zirkulärer kleiner Defekt. Im Dickdarm kleine punktförmige Blutung. Subepikardiale Blutungen und Gehirnhyperämie.



Auch in diesem Falle ist der Verlauf ein durchaus uns bekannter. Bemerkenswert ist, daß die verbrannten Flächen nur klein waren. Daß naturgemäß je nach Art und Rasse des Tieres kleine individuelle Schwankungen vorkommen müssen, sei nur nebenbei betont.

Mikroskopisch erwies sich die linke Niere gesund, in der rechten fanden sich kleine Blutungen, dagegen keine irgendwie erheblichen parenchymatösen Veränderungen. Es kann also auch in diesem Falle der Tod nicht als Folge einer Überproduktionsurämie angesehen werden, da die Nierentätigkeit sich bis zuletzt auf der Höhe gehalten hatte.

Diese und ähnliche Fälle in Verbindung mit den klinischen Erfahrungen brachten uns auf den Gedanken, nach einer anderen Erklärung für diese besondere Art des Verlaufes zu suchen. Wir glaubten diese in der Annahme zu finden, daß das verbrannte bzw. geschädigte Gewebe als Fremdkörper wirke, der ähnlich, wie wir es z. B. bei gewissen Formen der Serumkrankheit sehen, den Organismus in einen Zustand der Überempfindlichkeit versetzte, in dem er auf weitere Zufuhr des veränderten Eiweißes mit protrahiertem Shock antwortet. Diese Erklärung hatte an sich viel Wahrscheinliches für sich durch die Beobachtungen, die wir im Experiment und am Krankenbette gemacht hatten und die oben geschildert sind. Die Annahme, daß das veränderte Gewebseiweiß unter Umständen als Antigen wirken müßte, bot viel Bestechendes. Man konnte annehmen, daß durch einen Verbrennungsherd die Tiere allmählich sensibilisiert würden, um dann plötzlich zu erkranken. Die Erfahrung, daß gerade auch beim Menschen und bei Tieren zu solchen Zeiten der Komplikation Giftigkeit des Urins, unter Umständen auch solche des Serums festgestellt werden konnte, trug nicht wenig zur Befestigung unserer Ansicht bei. Die pathologisch anatomischen Untersuchungen haben uns als Todesursache eine besonders stark hervortretende Nierenschädigung vermissen lassen. Ja, diese Organe waren auch in den eingreifendsten Versuchen häufig normal.

Damit würde auch die Annahme einer Art sekundärer Intoxikation durch Niereninsuffizienz, die wir in einem großen Teile unseres Materials vermißten, hinfällig werden. Ebensowenig kommt wohl eine Cumulation der Giftwirkung nach weiter unten besprochenen Versuchen in Betracht.

Auf einen Punkt ist noch besonders aufmerksam zu machen. Man könnte nämlich leicht auf den Gedanken kommen, daß zum Zustandekommen des protrahierten Krankheitsbildes eine sekundäre Infektion das Ausschlagebende wäre. Wir möchten hervorheben, daß wir eine solche nur ein einziges Mal bei einer Ratte gesehen haben. In allen anderen Fällen fehlten die Zeichen bakterieller Zersetzung vollständig.



Auch wurde in einzelnen Fällen das Herzblut untersucht und stets steril gefunden. Der Verlauf ist im nicht tödlichen Versuche vielmehr der, daß der verbrannte Bezirk immer mehr und mehr zusammenschrumpft, sich erst nach Ablauf mehrerer Wochen löst und nur eine kleine Granulationsstelle hinterläßt.

Excidiert man einen nach unserer Methode verbrannten Hautbezirk frühzeitig, so fällt stets eine sehr starke Hyperämie des darunter gelegenen Gewebes auf. Der Lappen selbst ist meist ohne Schwierigkeit abhebbar, doch zeigen einzelne Stränge nach einigen Tagen beginnende Vascularisation im verbrannten Gewebsteile an.

Mikroskopisch findet man schon nach wenigen Tagen wieder neue Gefäßsprossen in das veränderte Gewebe ziehen, während die Subcutis Hyperämie, Exsudation von Lymphe in die Umgebung, Auswanderung namentlich polynuclearer Leukocyten und Lymphocyten aufweist.

Es ist also auch in den histologischen Bildern, die wir öfters zur Klärung der Erscheinungen angelegt haben, niemals eine Infektion zu konstatieren gewesen.

Interessant ist es, daß wir so gut wie niemals eine Immunität durch eine Verbrennung gegenüber einer folgenden erlebt haben. Nur in einem Falle drängte sich der Gedanke an diese Möglichkeit auf, wo wir bei einem Tier innerhalb langer Pausen (4 Wochen) wiederholte Verbrennungen erzeugten, die eine sonst tödliche Wirkung ihrer Ausdehnung nach hatten. Dieses Meerschweinchen reagierte auch später immer nur ganz vorübergehend. Da wir ein derartiges Verhalten nur einmal konstatieren konnten, sei die Möglichkeit nur beiläufig erwähnt. Sonst fanden wir stets das Gegenteil: vermehrte Empfindlichkeit und schwereres Eintreten aller krankhaften Symptome.

Wir gingen deshalb daran, den oben erörterten Gedanken zu verfolgen und stellten zu diesem Zwecke eine größere Reihe von Versuchen an, die hier mitgeteilt werden soll.

Die wichtigste Frage, die es bei diesen Untersuchungen zu entscheiden galt, war die, ob art- und körpergleiches verbranntes Gewebe bei Vorbehandlung von Tieren, die bisher gesund sind, imstande ist, eine Überempfindlichkeitsreaktion auszulösen.

Im Vergleich dazu galt es, die Wirkungen normaler Extrakte zu prüfen und überhaupt den Einfluß normalen zerfallenden Gewebes auf den Körper festzustellen.

Die ersten Tiere wurden so präpariert, daß mit einem raschen Schnitte die Adductoren freigelegt wurden. Es gelang dann leicht, größere Muskelstücke aus den Muskeln zu excidieren, die in geeigneter Weise verarbeitet wurden. Ein großes Gewicht wurde dabei auf Einhaltung der Asepsis gelegt.

Das Gewicht des jeweiligen Implantates betrug ca. 0,4—0,5 g.



Die Tiere wurden dann sich selbst überlassen.

Gleichzeitig wurde die andere Hälfte des excidierten Teiles im Reagenzglas mit 2 ccm 0,8 proz. NaCl-Lösung überschichtet und nach sorgfältigem Verschluß im Thermostaten bis 37° aufbewahrt, etwa 4 Tage, und dann kühl gestellt. Zur Verwendung kamen natürlich nur sterile Lösungen, die sich im übrigen als vollkommen ungiftig erwiesen hatten. Wir werden sehen, daß auf diesen Punkt besonders genau geachtet werden muß. Zunächst suchten wir festzustellen, inwieweit bereits normales zerfallendes Gewebes imstande sei, einen Zustand der Überempfindlichkeit zu erzeugen.

Vorbehandlung		Datum	Verlauf		Verlauf
1. M. ca. 250 g	implantiert normal 0,3	12. I. 1911	munter	3. II. Reinjekt. 0,4 i. c. Temp. 38,5	nihil., Temp. 39,0
2. M. ca. 250 g	0,5 impl. Normal-Musk.	12. I.	gut vertragen	3. II. Inj. 0,5 i. c. Temp. 38,6	schwache R. Temp. 37,5 nach 1/2 St.

		Verlauf
3. M. ca. 250 g impl. 0,6, normal. Musk. 12. I.	3. II. Injektion v. 0,6 NaCl-Extrakt Temp. 38,5 i. p.	putzt, kratzt Temp. 37,2 nach 1/2 St.
4. M. ca. 250 g impl. 0,5, normal. M. 12. I.	3. II. Reinjekt. 0,5 Muskelextr. Temp. 39,0 i. p.	deutliche Symptome Temp. 37,2 nach 1/2 St.
Kontrolle M. I. ca. 240 g	3. II. Temp. 38,5[1]) 0,5 normal. Extrakt. i. c.	Temp. 38,9 ohne Sympt.
Kontrolle M. II. ca. 250 g	3. II. Temp. 37,7 0,4 normal. Extr. i. c.	Temp. 38,8 keine Sympt.
Kontrolle M. III. ca. 230 g	3. II. Temp. 37,7 NaCl 0,8%, 0,5 i. c.	Temp. 1/2 St. p. v. 37,9 ohne Sympt.
M. ca. 300 g, 12. I. 0,5 normal. Muskel impl.	bleibt munter, 3. II. Temp. 38,7 0,4 Extrakt i. c.	sehr matt. Igelstellung, Temp. nach 1/2 St. 37,7, nach 2 St. 37,2

Es handelt sich demnach in dieser Tabelle um Versuche, die erweisen, daß Tiere, dessen arteigner aber körperfremder Muskel implantiert war, doch auf das Antigen der Vorbehandlung, wenn auch schwach, so doch deutlich, reagierten. Immerhin waren hier die Ergebnisse auch in weiteren Reihen so wechselnd, daß ein sicheres Urteil nicht gefällt werden konnte.

Die Reinjektion geschah hier zum großen Teil intrakardial mit

[1]) Die Extrakte waren auch vom Peritoneum her an sich unwirksam.



feiner Kanüle. Das Reinjektionsmaterial war natürlich erst in geeigneter Weise, durch Zentrifugieren oder Filtrieren, von der Anwesenheit gröberer Partikel befreit worden.

Es war natürlich interessant zu sehen, ob auch das körpereigene Material einen deutlichen Anschlag erkennen ließ.

Autoimplantat.	Verlauf		Verlauf
15. I. 12. 230 g 0,4 Muskel körpereigener subcutan impl.	glatt	12. II. Reinjektion mit NaCl-Extrakt 0,4 i. c. Temp. 38,8	deutliche Symptome, Sturz auf 36,8 innerhalb 1/2 St. langsame Erholg.
Kontrolle M. ca. 240 g	—	Injektion der gleichen Menge i. c. 0,4 Temp. vor Versuch 37,7	keine Sympt., Temp. nach 1/2 St. 37,9
15. I. 240 g 0,5 Muskel körpereig. impl. subcut.	glatt	Reinjektion 12. II. 0,4 i. p. Temp. 38,0	schwache Sympt., nach 1/2 St. 37,0, wieder erholt
Kontrolle M. ca. 240 g	—	0,4 i. c. der vorigen Flüssigkeit Temp. 38,4	Temp. 38,8, keine Symptome, Temp. 38,6
14. III. M. 300 g Impl. eig. Muskels Extrakt geprüft ohne Wirkung	glatt	0,4 i. p. Temp. 38,4	Temp. nach 1/2 St. 36,3, starke Symptome

Wir könnten diese Beispiele noch um weitere entsprechende vermehren Deutlich trat am arteigenen Tiere eine, wenn auch nicht sehr starke, so doch nachweisbare Reaktion ein. Auffallend dabei war, daß die anaphylaktischen Symptome in der letzten Reihe durchweg stärker waren, als in der vorhergehenden. Auch möchten wir besonders hervorheben, daß diese Tiere den Implantationen sich deutlich weniger widerstandsfähig gegenüber erwiesen. Dagegen wurde das körperfremde Material im ganzen besser vertragen. Diese Beobachtungen wiederholten sich so gleichmäßig, daß ein Zufall unserer Ansicht nach nicht in Frage kommt. Alle Extrakte wurden vor der Reinjektion in vorsichtiger Weise geprüft. Da uns damals, als wir die Versuche anstellten, noch keine Mitteilungen darüber aus der Literatur bekannt waren, mußten wir unsere eigenen Erfahrungen sammeln.

Wichtiger war nun die Frage, wie sich Tiere mit verbrühtem Materiale verhalten würden.

Diese Versuche sind auch in Form von Implantationen ausgeführt. Zur Reinjektion wurde das Material in 0,8 proz. NaCl-Lösung aufgeschwemmt. Wir haben uns in diesen Experimenten nicht auf die Ver-



wendung von Muskelsubstanz beschränkt, sondern namentlich auch mit Haut gearbeitet.

Allerdings liegen bis zu einem gewissen Grade hierüber schon Mitteilungen von Krusius vor, doch schien es uns gerade vom Standpunkte der Verbrennungslehre wichtig, diese Versuche in geeigneter Form zu wiederholen und zu erweitern.

Wir haben uns dabei nach den von H. Pfeiffer aufgestellten und erprobten Regeln leiten lassen und sind meist mit i. p. Injektion vorgegangen. Die Erfahrung hatte uns gezeigt, daß man mit dieser Methode ebenso sichere Resultate erhält und daß man andererseits Komplikationen, die doch hin und wieder bei Einspritzungen in das Herz einmal auftreten, vermeiden kann.

Es wurden zunächst Versuche mit körperfremdem arteigenem verbrühten Materiale angestellt.

Vorbehandlung	Verlauf		Verlauf
M. ca. 250 g Nr. 8826 0,4 verbrüht. Muskel impl. 19. I.	glatt	4. II. mit 0,4 i. c. verbrühter Muskelextrakt Temp. 39,0	Symptome sofort stark, Abfall auf 37,6 nach 2 St., langsam erholt
M. ca. 230 g, 0,4 g verbrüht. Muskel impl. 19. I.	glatt	1. III. 2 cm Extrakt verbrühte Muskelsubst. i. p. Temp. v. Versuch 39,1	Symptome deutlich, Abfall auf 36,4 erholt nach 12 St.
M. 3. 19. I. 0,6 g verbrüht. Muskel impl.	glatt	15. II. Temp. 39,0 2 cm i. p. verbrüht, Muskelextrakt	nach 10 Min. Krämpfe, nach 30 Min. Abfall der Temp. auf 37,6
M. ca. 250 g implant. 27. II. subcut. 0,5 Muskel verbrüht	glatt	15 III. 1 ccm E. v. Muskelsubst. i. p., Temp. 38,9	deutliche Symptome, n. 10 Min. Temp. 38,0 wieder erholt
2. Versuch mit demselben Tiere	glatt	31. III. Temp. 38,9, 1 ccm E. verbrüht. Muskelsubst. i. p.	deutliche, sehr starke Sympt., Temp. 36,2, ab. tot, Sekt. Hyper. d. Bauchorgane, Urin giftig für W. Mäuse unt. typ. Symptom.
Kontrolle mit einf. Extrakt	—	15. III. Temp. 38,0	keine Symptome, 15. III. Temp. 38,5
	—	31. III. Temp. 39,0	31. III. Temp. 40,2
M. ca. 240 g 1. Vorbehandlung wie oben 27. II.	glatt	15. III. Temp. 38,6 1 ccm i. p.	nach 1/4 St. Temp. 38,1, Reakt. unsicher
2. Versuch mit demselben Tiere am 31. III.	glatt	1 ccm i. p. verbrüht. Muskelextr., Temp. 38,6	starke Symptome. Sturz der Temp. unter 35,0 n. 5 St. tot



Vorbehandlung	Verlauf		Verlauf
M. ca. 240 g Vorbehandlung wie oben 27. II.	glatt	15. III. Temp. 39,1, 0,5 Muskelextrakt verbrüht, 0,5 i. c.	schwache Symptome, nach 1/4 St. Temp. 38,2
Gleicher Extr. wie oben	s. oben		

Dasselbe Tier 31. III. 11	Injektion von Muskelextrakt 1 ccm i. p., Temp. vor Versuch 39,8 um 5.55 p. m.	Verlauf: Stürmische Symptome 11.40 p. m., Temp. unter 35,0, Exitus, Befund wie oben

Wir haben in einigen dieser Versuche die Reaktion zweimal ausgeführt, weil die Extrakte im Anfang offenbar sehr schwach waren und nur ungenügende Wirkung hervorriefen.

Daß die Menge der implantierten Substanz zum Zustandekommen dieser Reaktionen eine nicht zu unterschätzende Rolle spielt, wurde uns sehr bald klar. Außerdem aber erfordert offenbar die Resorption der sensibilisierenden Substanz eine recht erhebliche Zeit. Wir dürfen annehmen, daß das implantierte Gewebe wohl unter Einwirkung der Körpersäfte allmählich gebaut wird. Dieser Vorgang wird je nach den Umständen verschieden lange Zeit in Anspruch nehmen.

In den vielen Versuchen, die wir angestellt haben, sind wir nicht zu der Überzeugung gelangt, daß der Ausfall in positiver Richtung immer sicher ist. Zeitintervall, die Menge des Antigens spielen dabei eine wichtige Rolle.[1]).

Insbesondere hängt auch viel von dem Alter der Extrakte ab, die nach unserer Erfahrung ihre Wirkung mit der Länge der Zeit einzubüßen scheinen.

Daß peinliches aseptisches Arbeiten eine Hauptrolle spielt, heben wir besonders hervor. Wir haben stets unter sorgfältigem Abbrennen des Kadavers, mehrmaligem Ausglühen der Instrumente und mit sterilen Handschuhen gearbeitet.

Daß mit Ausmaß der Anaphylaxie auch ein antianaphylaktischer Zustand erreicht werden kann, beweist u. a. folgender Versuch.

M. 280 g Implantat. verbrüht. Muskels subcut. 30. XI.	14. XII. i. c. verbrühter Muskelextrakt 0,5	Verlauf Sofortige starke Wirkung mit starken Symptomen

Am 15. XII. langsam erholt, Temperatur zur Norm zurückgekehrt.
20. XII. abermalige Injektion des gleichen Antigens i. c. 0,4 ohne jede Wirkung.
Der Extrakt selbst war ungiftig. Auch eine periton. Injektion verlief negativ.

Weiterhin sollen die Experimente mit Haut besprochen werden. Wir heben einige Beispiele heraus.

[1]) Auch hier sind von uns eine sehr große Zahl von Einzelversuchen ausgeführt worden. In den herausgegriffenen Beispielen ist der Typus der erhaltenen Resultate gekennzeichnet. Versager kamen in 25% vor.

1. M. 250 g. 29. XI. Vorbehandlung 0,5 g Haut verbrüht i. p.	Verlauf glatt	14. XII. 2 ccm verbrüht. Hautextr. i. p. Temp. 37,8	Nach 260 Min. Fall der Temp. auf 35,0°, Symptome, erholt sich später wieder Extr. an sich ohne Wirkung
2. M. 210 g 5. III. 5 qcm Haut verbrannt i. p.	Verlauf glatt	22. III. 2 ccm verbr. Hautextrakt i. p. Temp. vorher 38,7	Starke Symptome, Abfall auf 36,0, nach $^1/_2$ St. wieder erholt
Kontrolle mit dem Extrakt	—	22. III. M. 220 g Temp. 37,9 s. oben	nach $^1/_2$ Stunde 37,6

In diesem letzteren Falle muß die an sich gewiß beträchtliche Shockgröße nach Pfeiffer reduziert werden, weil der normale Extrakt die Temperatur in 2 Kontrollen um 0,3 herabsetzte.

3. Versuch 14. XII. 6 qcm verbrüht. Haut i. p.	Verlauf glatt	18. I. 1,4 i. p. Extrakt v. verbrüht. Haut Temp. vorher 39,0	Verlauf Deutl. Symptom, Abfall d. Temp. in $^1/_2$ St. auf 36,5, erholt sich

Der Extrakt bewirkte bei gesunden Tieren eine temperatursteigende Wirkung bis zu 1°. Aus unsern Versuchen folgt, daß Tiere Implantationen kleiner verbrannter oder verbrühter Hautmengen gut vertragen, daß sie aber in einer deutlichen Weise allmählich sensibilisiert werden.

Nach diesen Erfahrungen gingen wir nun daran zu prüfen, ob diese Reaktionen spezifisch wären. Die Experimente, die wir in ihrer sehr großen Zahl an dieser Stelle nicht aufführen wollen und nicht aufführen brauchen, zeigten uns, daß der Eintritt anaphylaktischer Symptome nicht unbedingt an das gleiche Gewebe gebunden ist.

So konnten wir mit Extrakt aus verbrannter oder verbrühter Haut oder Muskel auch bei gewöhnlichen Hauttieren deutliche Ausschläge erzielen. Dagegen zeigten diese Versuche uns doch übereinstimmend, daß verbranntes Gewebe immer stärkere Ausschläge gab als normales und verbranntes.

Besonders von Wert scheinen uns auch hier Versuche mit körpereigenem Materiale.

Vorbehandlung	Verlauf		Verlauf
Autoimplantation M. 230 subcut. 0,4 g verbrüht. Musk. 15. I.	glatt	12. II. Temp. 38,8 0,4 Extr. i. p.	Nach 25 Min. 37,3. Deutl. Reakt. Kontrolle reagiert mit Anstieg
M. 250 1 g wie oben i. p. 19. II.	glatt	15. III. Temp. 38,7 1 ccm Extr. i. p.	Nach 2 St. Abfall auf 37,1. Kontrolle reagiert mit Anstieg um 1,7°
M. 220 1. II. wie oben 0,6 subcut.	glatt	16. II. Temp. 38,9 1 ccm i. p.	Starke Sympt. Abfall auf 37,2. Kontrolle reagiert mit Anstieg um 1°
M. 250 wie oben 19. II.	glatt	15. III. Temp. 38,1 2 ccm i. p.	Symptom. Abfall auf 37,5. Kontrolle, Abfall um 0,2°

Haut verbrüht	Verlauf		Verlauf
M. 210 g 15. I. 6 qcm i. p.	glatt	12. II. Temp. 38,9, 2 ccm Extrakt i. p.	Abfall auf 37,0, Kontrolle: Anstieg
M. 200 g 15. I. 5 qcm i. p.	glatt	19. II. Temp. 39,9, 1 ccm E. i. p.	deutliche Symptome, Abfall auf 37,4 nach $^1/_2$ St.
M. 230 g 6 qcm subct. 15. I.	glatt	19. II. Temp. 39,9, 1 ccm E. i. p.	Abfall auf 37,2 u. Sympt., Kontrolle: Abfall um 0,2°
M. 230 g 4 qcm subct. 1. III.	glatt	15. III. Temp. 38,7, 2 ccm E. i. p.	Anstieg auf 39,4, keine Symptome
		27. III. Temp. 38,0, 2 ccm E. i. p.	Abfall a. 37,4, wenig deutl. Sympt., Kontrolle: Abfall um 0,4

Hieraus folgt, daß auch verbranntes körpereigenes Gewebe ebenso wirken kann, wie körperfremdes. Die Reaktionen scheinen aber nicht an die Organe gebunden zu sein. Zur Belegung des Gesagten seien hier einige Reaktionen mit normalem und verbrühtem Gewebe mitgeteilt.

	Verlauf		Verlauf
M. ca. 280 g mit Haut implantiert. 19. II.	glatt	15. III. Temp. 38,7 2 ccm normal M.extrakt i. p.	ausgesprochene Sympt., Abf. d. Temp. auf 37,8 in $^1/_4$ St., d. bald. Erholung
M. ca. 230 g 22. II. mit normal. Muskel 0,5 impl.	glatt	5. XII. 2,5 verbrüht. Muskelextr. i. p. Temp. 37,9	Temp. 37,5, schwache Symptome
		14. XII. verbrüht. Muskelextr. i. p. 2 ccm Temp. vor dem Versuch 39,2	deutliche Symptome, protrahierter Shock mit Sinken d. Temp. auf 36,4
M. ca. 240 g 30. XI. normal. Muskel impl.	glatt	14. XII. Reinjekt. 1 ccm verbrüht. Muskelextr. Temp. 37,8	deutlicher protrahierter Shock, Abfall der Temp. auf 36,3
M. ca. 280 g 30. XI. 0,5 Muskel verbrüht subcutan	glatt	14. XII. 2 ccm verbrüht. Hautextr. injiz. Temp. 38,3	deutliche Reaktion mit allen Symptomen, nach 2 St. Temp. unter 35,0, am 15. XII. Exitus. Sektion: Hyperämie der Darmeingeweide, Urin giftig

Wir heben besonders hervor, daß die Kontrollen, d. h. einfach mit Extrakt gespritzten Tiere niemals in den Versuchen Abfall der Tempe-

ratur zeigten. Gelegentliche Versager sind vorgekommen. Wir haben einige von den vielen Versuchen herausgegriffen.

Extrakte, die sich giftig verhielten, wurden $^1/_2$ St. auf 60° im Wasserbade erwärmt. Es gelang so manchmal, sie vollkommen ungiftig zu machen. In anderen Fällen wurden die Lösungen und die ev. Versuche als ungültig angesehen.

Die damit ausgeführten Versuche sind daher hier nicht angeführt.

Aus diesen und anderen Experimenten ging hervor, daß die Verbrennung oder Verbrühung nicht spezifisch wirkt. Vielmehr kann ein sensibilisierender Einfluß oder die Auslösung des Shockes bei Reinjektion durch verschiedenfach verändertes Gewebe herbeigeführt werden.

Die nächste Tabelle gibt darüber Aufschluß, inwieweit ein Tier durch einen kleinen Verbrennungsherd sensibilisiert sein kann.

Dabei war peinlich darauf zu achten, daß es sich nur um Tiere handelte, die den ersten Insult glatt überstanden hatten und die zu ihrer alten Frische zurückgekehrt waren.

Anderseits durfte der Herd aber nicht zu klein genommen werden, weil dann eine Antikörperbildung nicht zu erwarten gewesen wäre.

Vorbehandlung	Verlauf	Nachbehandlung	
M. ca. 250 g, am 5. XII. Verbrennung mit Glüheisen, 20 qcm	glatt, Tier hat sich erholt	am 16. XII. Hautextraktverbr., 2 ccm i. p. Temp. vorher 38,2	nach 10 Minut. Beginn der ersten Symptome, Abfall der Temp. auf 37,1, am 15. XII. mitt. ist die Temp. auf 38,4 zurückgekehrt
M. ca. 260 g, 5. XII. Verbrennung 25 qcm	glatt, Tier hat sich erholt	verbr. Hautextrakt i. p. 20. XII., Temp. vorher 37,3	Symptome, nach 2 St. Sturz der Temp. unter 35,0. Krämpfe. Exitus. Hyperämie der Bauchorg. Urin in Blase giftig
M. ca. 210 g, 5. XII. Verbrennung 25 qcm	glatt, Tier hat sich erholt	20. XII. 0,5 verbrüht. Muskelextrakt i. p., Temp. 36,7	Starke Sympt., Temp. nach 2 St. unter 35,0, Krämpfe, am 19. morg. Exitus.
M. ca. 250 g, 5. XII. Verbrennung 30 qcm	glatt, Tier hat sich erholt	20. XII. i. p. verbrüht. Muskelextrakt 2 ccm, Temp. 37,5	nach 2 St. Abfall der Temperatur unter 35,0, erholt sich langsam im Laufe d. nächsten Tages
M. ca. 260 g, Verbrennung von 25 qcm am 4. XII.	munter, Schorf an ein. Stelle gelöst	20. XII. Muskelextr. i. p. 2 ccm, Temp. vorher 39,0	starke Symptome, Abfall der Temp. unt. 35,0 nach 2 St.
M. ca. 180 g, kleine Verbrennung, ca. 10 qcm	glatt	14. XII. 1 ccm verbrüht. Muskelextrakt i. p., Temp. vorher 38,8	Symptome, Sturz der Temp. nach $2^1/_2$ St. auf 36,3, erholt sich wieder



Vorbehandlung	Verlauf	Nachbehandlung	
M. ca. 250 g, Verbrennung von 25 qcm am 4. XII.	glatt	20. XII. Injektion musk. norm. Extr. 2 ccm i. p., Temp. 38,7	Tier bleibt ohne Sympt., Temp. nach $^1/_2$ St. 38,8, nach 2 St. 39,0
M. ca. 260 g	—	Injekt. verbrüht, Hautextr., Temp. 38,6	keine Sympt., Temp. n. $^1/_2$ St. 38,8, n. 2 St. 38,9
M. ca. 250 g	—	Injekt. verbrüht, Muskelextr. 3 ccm i. p., Temp. 37,5	Temp. nach $^1/_2$ St. 38,4, nach 2 St. 39,0

Diese Versuchsreihe, die sich in vollkommener Übereinstimmung bezüglich ihrer Resultate gezeigt hat, läßt unseres Erachtens nur den Schluß zu, daß in der Tat verbranntes arteigenes Gewebe unter Umständen nach der Art des artfremden wirken kann.

Wir haben uns aber nicht mit diesen Versuchen begnügt, sondern ein weiteres Hilfsmittel herangezogen.

Wie sich gezeigt hatte, ließ sich durch Übertragung eines verbrannten Lappens, vorausgesetzt, daß sie früh genug geschah, ein anderes normales Tier so beeinflußen, als hätte es selbst eine Verbrennung erhalten. Auf die Schlußfolgerungen, die sich aus diesem eigentümlichen Verhalten ergeben, sei hier zunächst nicht eingegangen.

Wir stellten nun die Forderung auf, daß ein solches Tier mit einem transplantierten verbrannten Lappen sich verhalten müsse wie ein direkt verbranntes, vorausgesetzt, daß die obigen Beobachtungen richtig waren.

Wir lassen hier die zugehörigen Protokolle folgen:

Vorbehandlg.	Verlauf	Behandlung	
Tier mit verbr. Lappen v. 20 qcm Größe transpl. Anfang Februar	glatt, Lappen liegt fest auf	Injektion von verbrannten atoxisch. Muskelextr. am 8. III. 0,6 i. p. Temp. 38,6	starke Sympt., Temp.-abfall bis auf 35,6, Kaukrämpfe, wieder erholt
2. M. ca. 250 g Transplant. Verbrennungslappen nach 10 Min. von ca. 12 qcm. Anfang Februar	vorübergeh. Mattigkeit, später lebhaft	am 1. III. Temp. 38,8 2 ccm verbrannt. Hautextraktes i. p.	nach $^1/_4$ St. unter deutlichen Symptomen Abfall der Temp. auf 37,3, später 36,0, erholt sich am nächsten Tage
3. M. transplant. Verbrennungslappen nach 1 St. Anfang Februar	dto.	am 1. III. 0,5 verbrannt. Muskelextr. i. p. Temp. 39,0	schwerer Anfall, Temp. sinkt auf 37,1, langsam wieder erholt



Zu bemerken ist dabei noch, daß die verwendeten Extrakte an normalen Tieren Temperaturerhöhung um 0,5—1° bewirkten. Wir haben natürlich auch gedacht, ob es nicht möglich wäre, durch wiederholte Verbrennung einen Zustand der Überempfindlichkeit zu erzeugen. Dahingehörige Versuche sind bereits geschildert worden unter Berücksichtigung dieses Gedankens.

Andererseits ist natürlich die Frage schwer zu beantworten, inwieweit es sich dabei um Überempfindlichkeitserscheinungen handelte.

Jedenfalls ist es immer auffallend gewesen, daß doppelt verbrannte Tiere Krämpfe bekamen, während wir solche bei den einzelnen Läsionen nur selten beobachteten.

Die mitgeteilten Versuche und Beobachtungen am Krankenbett lassen aber die Möglichkeit einer Überempfindlichkeitsreaktion sehr wohl glaubhaft erscheinen. Es ist nicht einzusehen, warum ein Verbrennungsherd 3. Grades, um solche handelt es sich ja hier, nicht den Organismus in eine Art dauernde Sensibilisierung versetzen sollte, vorausgesetzt nur, daß die resorbierende oder alterierte Fläche groß genug dazu ist.

Weiterhin scheinen uns aber doch für die Annahme einer ev. spontan entstehenden Anaphylaxiereaktion die hier mitgeteilten Versuche zu sprechen.

Daß durch art- ja körpereigenes Eiweiß unter Umständen Überempfindlichkeitsreaktionen ausgelöst werden, haben uns verschiedene Arbeiten, insbesondere die von Pfeiffer, Krusius, Gräfenberg und Thies u. a. gezeigt. Auch hat Wessely in sehr instruktiven Versuchen dargetan, daß die einmalige Zufuhr des Antigens vollkommen genügen kann, um dadurch anyphylaktische Reaktionen zu erhalten. So konnte er durch einmalige Zufuhr artfremden Eiweißes ins Auge der Tiere Überempfindlichkeitssymptome auslösen. Auch bei gewissen Formen der Serumkrankheit finden wir Ähnliches, wie wir wissen.

Auch das Fieber, das wir häufig nach Verbrennungen beobachteten, ließe sich im Einklange mit den Friedbergerschen Untersuchungen auf eine dauernde Resorption kleinster artfremder Eiweißmengen beziehen.

Es fehlt also für die hier vertretene Ansicht keineswegs an Analogien. Durch diese Feststellung und Versuchsergebnisse werden die Pfeiferschen Resultate in keiner Weise erschüttert. Während es sich hier um die primäre Giftigkeit handelt, kommt in unsern Experimenten eine sekundäre zum Ausdruck. Wir glauben, daß unsere Annahme der Möglichkeit einer langsam eintretenden Sensibilisierung des Organismus eine ganze Reihe von Erscheinungen an Verbrannten erklären kann.

Jedenfalls glauben wir den Nachweis dafür mit größter Wahrscheinlichkeit erbracht zu haben.

Ob bei Verbrennungen 2. Grades etwas Ähnliches stattfindet, er-



scheint uns nicht sicher. Jedenfalls bestehen hier allerlei Komplikationen, die keinen sicheren Schluß erlauben.

Schwieriger ist die Frage zu beantworten, inwieweit normales arteigenes zugrunde gehendes Eiweiß den Organismus in den Zustand der Anaphylaxie zu versetzen vermag.

Wir haben naturgemäß dieser Frage unsere Aufmerksamkeit geschenkt.

Die zahlreichen Implantationsversuche mußten uns dazu veranlassen.

Weiterhin kam es aber Heyde in neueren Experimenten darauf an, die Wirksamkeit der zugrunde gehenden Eiweißkörper zu studieren und ihren Einfluß auf den Organismus kennen zu lernen. Die tägliche chirurgische Erfahrung bietet uns auch hier viel Anregung. Wir erinnern an das Fieber nach Kropfoperationen, an die eigentümlichen Zustände, die mit Platzen von Kropfknoten verknüpft sind, ferner an die verhältnismäßig häufigere und einfache Form der Gewebsleiche, das subcutane nicht infizierte Hämatom nach Operationen.

Daß wir auch bei Verwendung normalen sogar körpereigenen zerfallenden Gewebes eine größere Zahl positiver Resultate erhielten, hat uns nicht gewundert. Es könnte dies zusammenhängen mit Vorgängen, die durch das implantierte Organ hervorgerufen werden, und im Wesentlichen mit Veränderungen des homologen Eiweißes durch Autolyse hervorgerufen wurden.

Im übrigen hat Pfeiffer bei seinen Versuchen ähnliche Erfahrungen gemacht, insofern, als auch Nierentiere auf Spermalösungen nicht unbeträchtlich reagierten.

Verf. führt dieses Phänomen auf eine Verwandtschaftsreaktion der Keimanlage zurück. Immerhin scheinen diese Fragen noch nicht so geklärt zu sein, um schon jetzt ein definitives Urteil zu erlauben.

Wir haben gesehen, daß zu unsern Versuchen nur verhältnismäßig sehr kleine Mengen von Substanz zur Verwendung kamen. Zu diesen kleinen Dosen gelangten wir auf Grund von zahlreichen Mißerfolgen, nachdem wir infolge Implantation größerer Organmengen artgleicher und körpergleicher eine größere Anzahl von Todesfällen erlebt hatten. Es war daher interessant zu untersuchen, ob hier ähnliche Vorgänge stattfinden wie nach Kombustionen.

Dabei gingen wir so vor, daß wir ein Organstück, z. B. die Milz oder einen amputierten Leberlappen, ferner auch gewöhnliche Muskelstückchen unter asepschen Cautelen herausnahmen.

Die Teile wurden alsdann in physiologischer Kochsalzlösung abgespült, um sie von dem daran hängenden Blute zu befreien. Hierauf wurden sie denselben oder anderen Tieren subcutan oder intraperitoneal implantiert.

Der Verlauf gestaltet sich dann so, daß die Tiere regelmäßig gemessen wurden. Auch wurde die Toxizität des Urins und bisweilen die des Serums bestimmt.

Als Reagens dafür diente wiederum der Versuch an der weißen Maus, die ja ein ganz charakteristisches Symptomenbild bei Bildung des giftigen Prinzips erkennen läßt.

Eine weitere Anzahl von Versuchen wurde so vorgenommen, daß an Kaninchen eine kalte Stauung der Extremitäten längere Zeit hindurch erzeugt wurde. Heyde hatte bereits vor Jahren auf der Stuttgarter Naturforscherversammlung über ähnliche Experimente mit kalter Stauung an Kaninchen berichtet. Er war damals aber nicht recht in der Lage, die überraschende Tatsache zu deuten, daß nach Lösung der Binde oft unter Krämpfen der Tod erfolgte. Schon damals wurde der Gedanke einer primären Giftbildung erwogen.

Weiterhin wurde noch in anderer Weise eine Schädigung der Versuchstiere erzielt, nämlich durch künstliche Gehirnerschütterungen und ausgedehnte subcutane Weichteilquetschungen.

Es hat sich nun in allen diesen Experimenten gezeigt, daß der Tod unter ganz bestimmten, charakteristischen Erscheinungen erfolgte, mochte auch die Läsion noch so verschieden sein.

Auch protrahierte Röntgenbestrahlungen hatten denselben Erfolg. Interessant ist, daß hier auch bei Menschen, die an einem Tage mehrere Male zum Zwecke einer Magenuntersuchung z. B. beleuchtet worden waren, in einigen Fällen ein deutliches Ansteigen der Harngiftigkeit sich beobachten ließ.

Meist erfolgte auch nach Implantation größerer Organstücke der Tod innerhalb der ersten 3 Tage.

Der Obduktionsbefund bot zu unserer Überraschung eigentlich denselben Befund, wie wir ihn von den Verbrennungstieren her gewöhnt waren.

Es fand sich stets eine lebhafte Injektion der Darm- und Magengefäße, dazu Geschwürsbildung im Magen oder Darm.

Stets war eine verzögerte Gerinnungsfähigkeit des Blutes zu konstatieren. Der linke Ventrikel war fast immer stark kontrahiert, während das rechte Herz schlaff und blutreich erschien.

Stärkere auch mikroskopisch nachweisbare fettige Veränderungen der parenchymatösen Organe fehlten häufig vollkommen, bisweilen fand sich trübe Schwellung.

War Urin in der Blase, was fast in allen Versuchen der Fall war, da wir den Penis oder die Vulva durch leicht federnde Pinzen abklemmten, so wurde derselbe auf weiße Mäuse verimpft.

In den meisten Fällen wurde innerhalb der ersten 24—48 Stunden ein deutliches Ansteigen der Harntoxizität beobachtet, dem oft eine solche des Serums parallel ging.

Legten uns diese Versuche den Gedanken nahe, daß bei derartigen mechanischen Schädigungen eine Intoxikation auftreten kann, so bewiesen das besonders schön Versuche, die wir mit Hilfe der Parabiose anstellten.

Wir verwendeten dabei weiße Ratten, die zwar in ihrer Empfindlichkeit bei weitem nicht den Grad der Meerschweinchen besitzen, die aber andererseits den Vorzug haben, gut in Parabiose zu leben (vgl. Sauerbruch und Heyde).

Daß übrigens der Rattenharn genau so wie der von Meerschweinchen stark toxisch wirken kann, war uns eine von den Verbrennungsversuchen her bekannte Tatsache.

Am 25. III. wurden 6 Rattenparabiosen hergestellt. Die Tiere lebten 8 Tage.

Zu diesem Termin wurde dem einen von ihnen eine Thoraxquetschung, dem anderen eine schwere Hirnerschütterung beigebracht.

Die anderen 4 Partner erhielten Implantationen körpereigner Organteile. Wir nahmen Muskel, Leber und Niere in die Bauchhöhle.

Am nächsten Abend zeigten die Partner den Beginn der Erkrankung. Eine Behinderung der Urinsekretion fand nicht statt. Die Tiere wurden in Gläser mit geteiltem und durchbrochenem Boden getan, die über solchen, die weiße Mäuse enthielten, aufgestellt waren.

Die Temperaturkurve der Partner stieg in allen 6 Versuchen gleichmäßig an.

Bereits am nächsten Tage waren alle Paare schwer krank. Das Fell war getrübt, die Augen matt und müde, die Atmung fliegend.

Am Abend und in der Nacht trat bei ihnen der Exitus letalis ein.

Die Sektion ergab in allen Fällen starke Hyperämie der Bauchorgane, bei den Gehirntieren und 3 der implantierten Tiere fand sich deutliche Geschwürbildung im Magen. Der Urin wies insofern eine wesentliche Giftigkeit auf, als alle Mäuse unter den typischen Erscheinungen starben. Besonders aber ist hervorzuheben, daß sich die geschilderten charakteristischen Veränderungen bei beiden Tieren vorfanden. Genau die gleichen Resultate erhielten wir, wenn wir eine Niere oder Leberlappen von der Zirkulation ausschalteten. Auch dann war im Parabioseversuch eine Übertragung feststellbar, wobei manchmal der 2. Gefährte früher erkrankte.

Diese Befunde erscheinen uns für die Deutung mancher klinischen Erscheinungen wichtig.

Es ist gewiß interessant, daß eine Hirnerschütterung oder Quetschung des Thorax zur Ausscheidung von Giften führen kann. Von den hierhergehörigen Versuchen mit Hunden erwähnen wir folgenden:

30. VI. 12. 2 Hunde Quetschung des Thorax. Urin vorher normal.

1 Hund Quetschung subcutan der hinteren Oberschenkel.

Nach 36 Stunden trat bei allen Tieren die Giftigkeit des Urins, bei einem Thorax und dem gequetschten Tiere auch eine solche des Serums auf.

Auch hier erfolgte der Tod nach 48 Stunden unter den uns bekannten Erscheinungen.



Es ist demnach unserer Ansicht nach nicht daran zu zweifeln, daß, wenn auch nicht immer, so doch gelegentlich eine Giftbildung im Körper nach schweren Traumen erfolgen kann. Es wäre gewiß lohnend, auch klinisch diesen Phänomenen Beachtung zu schenken, die wahrscheinlich für die Prognose gewisse Schlüsse zulassen würden.

Weiterhin aber interessiert das Auftreten von Geschwürbildungen im Magendarmtraktus. Daß solche nach Verbrennungen entstehen und sich dann namentlich im Duodenum lokalisieren, ist ja eine bekannte Tatsache. Seltener treten sie nach Traumen, die den Körper betroffen haben, auf. Da unsere Kenntnisse über die Genese der Magen- und Duodenalgeschwüre noch als sehr unzureichend bezeichnet werden können, ist das Faktum, daß wir sie nach äußeren Läsionen des Organismus auftreten sahen, interessant. Auch Schittenhelm und Weichardt haben ganz ähnliche Beobachtungen veröffentlicht.

Daß es sich hierbei um Giftwirkung handelt, dafür sprechen mit Sicherheit die Parabioseversuche.

Bei ihnen können ja nervöse Einflüsse vollkommen ausgeschlossen werden.

Doppelt interessant war es uns zu bemerken, daß wir bei torpider verlaufenden Intoxikationen ein andauerndes Fieber erzielen konnten. Auch diese Beobachtung findet ihre Analogien am Krankenbette, wie vorhin ausgeführt wurde. Sie stehen weiterhin in Beziehung zu den Untersuchungen Friedbergers. Das nekrotisierte Stück findet man sehr bald namentlich im Peritoneum abgekapselt. Es erscheint gequollen, von gelblicher Farbe und fühlt sich weich an.

Es haben also diese Experimente über mechanische Schädigung von Tieren gezeigt, daß wir im untergehenden Gewebe einen Feind zu bekämpfen haben. In vielen oder den meisten Fällen wird ja der Organismus selbst mit diesen zerfallenden Stoffen fertig, in einzelnen aber bleibt die Bedeutung der Intoxikation fest bestehen und hilft uns zum Verständnis der krankhaften Erscheinungen. Offenbar bedarf es nicht einmal des direkten Unterganges einer großen Gewebsmasse, sondern die molekulare Alteration der einzelnen Elemente genügt, um eine besondere schädliche Funktion hervorzurufen. In den Fällen leichterer Intoxikation kommt es zum Fieberanstieg, in den schwereren direkt zum Kollapse durch Resorption primär giftiger Abbauprodukte.

Daß dabei gelegentlich auch eine Autosensibilisierung durch allmählige Aufnahme der zerfallenden Substanzen stattfindet, erscheint wahrscheinlich. Übrigens sprechen im gleichen Sinne auch die Versuche von Kapsenberg.

Sehr viel schwieriger ist die Frage zu erörtern, inwieweit die hier beobachteten Vergiftungen mit dem Überempfindlichkeitstode durch Anaphylatoxin Ähnlichkeit haben. Es war auch daran zu denken, daß es sich



hier wie bei der Verbrennung um ähnlich wirkende Körper handele. Wir versuchten zunächst daher, das giftige Prinzip zu gewinnen.

Unsere Extrakte stellten wir, abgesehen von dem früher schon geschilderten Verfahren, durch einfache Auslaugung von Gewebsteilchen her, die aseptisch aufgefangen und zur Sicherheit eine kleine Überschichtung mit sterilem Paraffinum liquidum erhielten.

Außerdem wurden aber größere Organstücke in Erlenmeyerkölbchen bei Bruttemperatur sich selbst überlassen.

Nur kurz brauchen wir des Momentes einer etwaigen Salzwirkung in unseren Extrakten gedenken. Es hat sich gezeigt, daß der Gehalt daran niemals erheblich war und wohl nicht als Ursache des Fiebers in den Versuchen gedeutet werden kann.

Eine Reihe von Versuchen wurde zuletzt so angestellt, daß an Stelle der NaCl-Lösung Serum zur Überschichtung gelangte. Die einzelnen Proben wurden in verschiedenen Abständen von Zeit zu Zeit geprüft und auch immer ihre bakterielle Reinheit berücksichtigt.

Wir gelangten zu dem Resultate, daß starke giftige Extrakte, wie sie aus Muskel oder Nieren genommen werden konnten, die Tiere unter Temperatursturz rasch töteten.

M. 200 g 14. XII. 11. Injektion von 0,5 ccm Muskelextrakt i. p. — Temp. 38,7 nach 30 Min. 37,8 nach 60 Min. unter 35

Für die Temperaturerhöhung sind in den Kontrollen zu den Anaphylaxieversuchen zahlreiche Beispiele angeführt. Bemerkenswert ist, daß solche Lösungen niemals akut tödlich wirkten.

Ganz wirkungslos im Tierkörper blieben zu unserer Überraschung die Organe, die wir in Autolyse in vitro hatten zerfallen lassen. Sie riefen nicht einmal Fieber hervor und bedrohten das Leben der Versuchstiere nicht im geringsten.

Kapsenberg hat in seiner Arbeit über Immunität und Zellzerfall gezeigt, daß zerfallende Nierensubstanz als sehr giftig betrachtet werden muß. Weniger toxisch fand er die Lebersubstanz.

Besonderes Gewicht legt er auf das Verhalten des Herzens, linker Ventrikel in Systole, rechter in Diastole, ein Verhalten, das uns früher auch schon aufgefallen war. Beim Zerfall von Organzellen fand er bei Kaninchen stets Albuminurie. Diese letztere Angabe haben wir nicht bestätigen können. Das „giftige Prinzip" kam aber auch hier in einer Reihe von Fällen zur Ausscheidung.

Für die Lebersubstanz hält er an anaphylaktischen Erscheinungen fest. Das Auftreten von Isocytotoxinen konnte nicht festgestellt werden.

Kapsenberg bezeichnet den Zustand seiner Tiere als Auto-anaphylaxie. Es würde dann die Reaktion mit verbranntem Gewebe unter die gleichen Erscheinungen zu rechnen sein.

Demgegenüber fanden Izar und Patané methylalkoholische



Lungenextrakte ungiftig, während blutleere Lungen giftigere Extrakte gaben als nicht gewaschene. Kurzdauernde Autolyse bei 37° und 53° bewirkten Zunahme der Toxizität.

Durch vorherige Einspritzung mit konz. NaCl-Lösung konnten sie die Tiere gegen die Vergiftung schützen. Im Reagensglase wurde die Giftbildung durch Zusatz kleinster Mengen $n \cdot {}^1/_{10}\, CaCl_2$ aufgehoben.

Dold war in seiner bemerkenswerten Arbeit, die auch zahlreiche Literaturhinweise enthält, zu der Ansicht gekommen, daß sich aus allen gesunden Organen Gifte extrahieren lassen, welche bei intravenöser Injektion Meerschweinchen rasch töten. Diese Gifte waren für die homologe Tierart relativ giftiger als für die heterologe. Die Extrakte waren durch mehrtägiges Stehenlassen durch Filtration, durch Berkefeldfilter und Erhitzen auf 60° C ungiftig. Außerdem wurden sie durch homologes Serum entgiftet. Dold führt die tödliche Wirkung auf Giftbildung und sekundäre Thrombose hin, eine Erfahrung, die wir nicht bestätigen können, da wir das Blut stets flüssig fanden. Wahrscheinlich spielt hier die Bereitung der Extrakte eine Rolle.

Besonders wichtig erscheint uns aber, daß zum Zustandekommen der Giftwirkung aseptisch zerfallender Organe der Einfluß des umgebenden lebenden Gewebes auf das absterbende von großer Bedeutung ist.

Vergleicht man unsere eigenen Erfahrungen mit den Berichten, die seiner Zeit H. Pfeiffer über das Harngift veröffentlichte, so fällt eine unmittelbare Ähnlichkeit in die Augen.

Wir haben uns bisher noch nicht überzeugen können, daß in den Extrakten unter Umständen ein den anaphylaktischen Shock ähnliches Bild hervorrufende Agens nicht enthalten sein sollte. Zweifellos gibt es unter diesen Lösungen, wie wir gesehen haben, viele, die nichts davon enthalten. In ihnen ist das Eiweißmolekül verhältnismäßig wenig abgebaut, wie die hier meist positive Biuretreaktion beweist. Dagegen kann man durch Autolyse unserer Ansicht nach wirksame Körper herstellen, vorausgesetzt, daß für etwas Flüssigkeitszufuhr zu dem Organ gesorgt ist. Ob man dabei ein normales oder verbrühtes oder sogar angebranntes Stück nimmt, bleibt nach unseren Erfahrungen einerlei. Wahrscheinlich entstehen dabei je nach den Versuchsbedingungen verschiedene Körper.

Wir sind auf die Vergiftungen durch Organextrakte kurz eingegangen, weil sie zu den Betrachtungen über zerfallende Organe in Beziehung stehen.

Beiläufig sei erwähnt, daß uns im Hinblick auf diese ganze Frage interessieren mußte, inwieweit auch durch Extrakte, die an sich vollkommen ungiftig sind, anaphylaktische Reaktionen ausgelöst werden.

Vorbehandl.	Verlauf	11. IV. 11	Verlauf
M. 290 g Injekt. mit 2 ccm atox. Muskelextr. arteigen, 23. III. 11	glatt, keine Temperaturschwankungen	Temp. 37,8 m unt. Inj. d. gleichen inzwisch. kühl aufbew. E. i. p. 1 ccm	ausgesprochene Symptome, Abfall d. Temp. auf 35,8, erholt sich



Gleiche positive Resultate haben wir eine ganze Reihe auch bei körpereigener Substanz erhalten, während nicht verschwiegen werden soll, daß ungefähr die gleiche Zahl Versager vorkam.

Vorbehandlung	Verlauf		
M, 200 g 23. III. 11 Injektion von 2 ccm atox. Muskelextrakt i. p.	glatt, ohne Temperaturabfall	11. IV. 11 Temperat. 37,6 Injektion des gleichen Extraktes i. p. 1 ccm	Temp. nach $^1/_4$ St. 37,9, nach $^1/_2$ St. 38,3, keine Sympt.

Nach diesen Versuchen scheint der Gehalt an wirksamer Substanz sehr wechselnd zu sein.

Offenbar hängt er auch von den verschiedenen nicht immer kontrollierbaren Bedingungen ab, unter denen die Extrakte gestanden hatten.

Ob die Extraktwirkung als gleiche mit der Vergiftung durch nekrotisches Gewebe angesehen werden kann, ist sehr schwierig zu entscheiden. Ähnlichkeiten mit dem klinischen und pathologisch-anatomischen Bilde finden sich zweifellos.

Schienen uns unsere Versuche im großen und ganzen eine Bestätigung unserer Auffassung von der Wirkung zerfallender Organe zu geben, so ist doch hervorzuheben, daß diese Meinung nicht allgemein geteilt ist.

Wir gründeten die Ansicht, daß die Implantation von Organen, mögen sie nun normal oder verbrüht sein, unter Umständen einen der direkten Verbrennung ähnlichen Zustand hervorzurufen vermögen, auf verschiedene Beobachtungen. Einmal verhielten sich die Tiere vollkommen so wie verbrannte. Auch das Verhalten der Temperatur war entsprechend. Weiterhin gelang uns die Übertragung des Giftes von Körper auf Körper im Parabioseversuch, wobei gleichzeitig das giftige Prinzip im Urin erschien.

Eine Bestätigung unserer Ansicht schienen uns weiter Versuche zu bringen, bei denen es sich um Übertragung der Wirksamkeit der Verbrennung handelte.

Bekanntlich hatte Weidenfeld die Ansicht geäußert, daß das giftige Prinzip in dem Verbrennungsherde selbst anwesend sei. Da von Wertheim bereits die Angabe vorlag, daß eine Excision der verbrannten Fläche innerhalb der ersten beiden Stunden lebensrettend wirkte, lag es nahe zu prüfen, inwieweit sich die Giftwirkung von Tier auf Tier übertragen ließe.

Bekanntlich hat Pfeiffer die Weidenfeldschen Versuche scharf verurteilt. Wir haben den Versuch modifiziert und nach unserer Überzeugung einige Fehlerquellen ausgeschaltet.

Zunächst ist es sehr interessant, das Verhalten eines solchen übertragenen Lappens zu beobachten. Bereits nach kurzer Zeit ist er nämlich fest mit der Unterlage verklebt und die Hyperämie der Unterlage, die man am ursprünglichen Verbrennungsherde am 1. Tiere fand, hat sich auch beim transplantierten Partner eingestellt. Bereits nach 12 Stunden ist

der Lappen nicht mehr ohne weiteres abhebbar, sondern zarte Gebilde, wie kleinste Gefäßsprossen senken sich bereits in ihn hinein.

Überraschend ist aber, daß es gelingt, durch diese Ausschneidung die verbrannten Tiere am Leben zu erhalten. Andererseits wird es möglich, Tiere, die keine Verbrennung erlitten hatten und denen die Lappen aufgepfropft waren, so zu beeinflussen, als hätten sie selbst eine schwere Kombustion davongetragen. Ja es gelang sogar, das giftige Prinzip im Mäuseversuch nach gelungener Übertragung festzustellen.

Wenn wir darum auch Pfeiffer beipflichten, daß sicher nicht aus dem nekrotischen Gewebsbezirk der Abbau der Giftkörper erfolgt, so haben es diese Versuche doch sehr wahrscheinlich gemacht, daß die wirksame giftige Substanz durch die Hitzeeinwirkung selbst und durch Beeinflussung des Gewebsstoffwechsels an der Grenzzone gebildet und von dort aus sehr rasch resorbiert wird. Dafür spricht auch zweifellos die Reizwirkung, die einem solchen transplantierten Lappen auf dem normalen Tiere zukam.

Diese Wirkung war entschieden am größten kurze Zeit nach der Verbrennung und nahm allmählich ab.

Auffallend war auch, daß selbst dann, wenn der Lappen zu spät entfernt war, z. B. nach 12 Stunden, die geschädigten Tiere im allgemeinen eine längere Lebensdauer aufwiesen wie sonst. Wenn wir daher auch mit H. Pfeifer der Ansicht sind, daß Weidenfeld einen strikten Beweis für seine Behauptung nicht erbracht hat, so bestätigen doch die Transplantationsversuche, daß wir im Anfang die Giftquelle in der geschädigten Hautpartie suchen müssen. Daß das verbrannte Eiweiß selbst giftig ist, glauben wir nicht, wohl aber, daß aus ihm unter Einfluß lebenden Gewebes toxische Produkte abgespalten werden.

In allerletzter Zeit hat Hermann Pfeiffer in seiner Arbeit mit Jarisch: Zur Kenntnis der Eiweißzerfallstoxikosen, zu diesen Problemen Stellung genommen. Pfeiffer hat wohl als erster auf die proteolytische Fermentwirkung aufmerksam gemacht, die im parenteralen Eiweißzerfalle eine Hauptrolle spiele. Er stellte weiterhin fest, daß das Serum anaphylaktischer Meerschweinchen das Antigen der Vorbehandlung abbaue.

Pfeiffers Untersuchungen betreffen vorwiegend den Gehalt des Serums an spaltenden Fermenten.

Die Verfasser stellten fest:

1. daß Pepton, Harnrückstand, Ergamin, also Zerfallsgift primär enthaltende Substanzen im Gefolge der dadurch ausgelösten Vergiftung ein sofortiges Absinken des antitryptischen Titers bewirken.

2. Bei Harn- und Ergaminfieber ist der antitryptische Titer nicht vermehrt.



3. Durch Nephrektomie urämisierte Kaninchen zeigen einen allmählichen Anstieg des antitryptischen Titers innerhalb der ersten 2 Tage, während agonal eine weitere Vermehrung des antiproteolytischen Vermögens nicht wahrgenommen wurde.

Pfeiffer und Jarisch glauben, daß es in Zukunft auf Grund der Ergebnisse im Einzelfall ein leichtes sein werde, festzustellen, ob bei der Einwirkung eines bestimmten Agens, welches die Erscheinungen der Zerfallstoxikose nach sich zieht, diese Toxikose eine sekundäre oder primäre sei.

Voraussetzung dafür ist, daß der Eiweißabbau nach dem Typus der Trypsinverdauung vor sich geht. Dadurch wird es möglich sein, klarzulegen, ob eine Substanz erst dadurch, daß sie Zerfallsvorgänge am Eiweißmolekül des Versuchstieres hervorruft, oder dadurch, daß sie primär das Zellgift enthält, den angedeuteten Endeffekt auslöst.

Für letztere fordern die Autoren, daß nach Beginn der ersten Krankheitserscheinungen der antitryptische Titer nicht erhöht, sondern eher subnormal sei.

Diese Untersuchungen würden für die vorliegenden Fragen von zweifellosem Werte sein, wenn es noch möglich gewesen wäre, diese Forderungen nach Fertigstellung der Arbeit zu erfüllen. Wir glauben aber, daß die Befunde uns schon ein gewisses Urteil erlauben.

Die Erscheinungen, die bei Organimplantationen auftreten, sind denen vollkommen ähnlich, die nach Verbrennung beobachtet wurden.

In beiden Fällen fanden wir die Hyperämie des Magen-Darmtraktes, häufig sogar Geschwürsbildung. Auch zeigte es sich, daß die Harngiftigkeit anstieg, der in einzelnen Fällen eine solche des Serums parallel ging. Damit ist eine deutliche Übereinstimmung beider Zustände gegeben. Diese Wirkungen waren übertragbar im Parabioseversuch.

Abgesehen von der primären Bildung giftiger Körper können wir noch eine sekundäre annehmen.

Genau so, wie wir glauben, daß bei Verbrennungen 3. Grades der Organismus sich selbst sensibilisieren kann, dürfen wir auf einen entsprechenden Vorgang auch nach Zerstörung arteigenen Gewebes schließen.

Durch Hermann Pfeiffer war festgestellt worden, daß im Harn verbrannter Kaninchen ein verhältnismäßig labiler Körper auftauchte, den Pfeiffer als das giftige Prinzip des Verbrennungsharnes bezeichnete.

Pfeiffer hat über die chemische Natur dieses Körpers keine Angaben gemacht. Insbesondere hält er ihn mit primär auftretenden Zerfallsstoffen von Peptoncharakter für nicht sicher identisch.

Durch die Güte des Herrn Professor Kutscher in Marburg kamen wir in die Lage, einen chemischen Körper näher zu studieren, der sich bereits in normalem Harne in Spuren vorfindet, dessen Auftreten aber im Urin verbrannter Tiere und Menschen besonders reichlich beobachtet wurde.

Es handelt sich dabei um Substanzen verhältnismäßig niedriger Abbaustufe, vom Charakter der Guanidine und seiner Salze, besonders des Chlorids und Nitrats.

Wir lassen hier zunächst einige Versuchsprotokolle folgen. Die Experimente wurden natürlich auch mit anderen Stoffen, insbesondere dem Pepton ausgeführt, das ja nach Biedl und Kraus, sowie H. Pfeiffer ein dem Überempfindlichkeitsshock ähnliches Krankheitsbild erzeugen soll. Durch Herrn Professor Kutscher war uns insbesondere ein Pepton zur Verfügung gestellt worden, das aus Wittepepton gewonnen, als vollkommen reines von tieferen Abbauschlacken freies Präparat gelten konnte. Dasselbe ist als Pepton rein bezeichnet.

	Injektion	Temp. v.	Temp. n.	Verlauf
M. 200 g	0,3 Wittepepton i. 1 ccm i. p.	37,5	nach 5 St. 36,6	Tier erholt sich
M. ca. 210 g	0,3 Pepton rein in 1 ccm i. p.	37,2	nach 5 St. 36,0	das Tier bot ein ganz anderes Bild, wie das mit Wittepepton vergiftete. Insbesondere zeichneten sich die Krämpfe durch einen vollkommen anderen Charakter aus.
M. ca. 200 g	0,2 Methylguanidin. i. p.	37,8	35,0	schwere krankhafte Erscheinung. Lebhafte Dyspnoe. Igelstellung, dazwischen Krämpfe. Exitus nach 4 St. Bei der Sektion Blut ungeronnen. Leukopenie
M. ca. 210 g	0,03 ders. Subst. i. p.	38,0	36,5 nach $^1/_2$ St.	wieder erholt
M. ca. 190 g	Methylguanidin. 0,01 in 1 ccm i. p.	38,1	35,7 nach $^1/_2$ St.	erholt sich langsam. Starke Symptome. Kauen, Putzen, Kratzen Igelstellung
M. ca. 230 g	dies. Subst. 0,1 in 1 ccm i. p.	38,3	nach 40 Min. unt. 35,0	wie oben, noch stärker, starke Dyspnoe. Exitus nach 50 Min. Lungenblähung. Herz schlägt noch
M. ca. 210 g	dies. Subst. 0,1 in 1 ccm subcut.	37,5	36,3 nach $^1/_2$ St.	Kauen, motor. Unruhe. Kot- und Urinabgang. Wirkung aber im Ganzen schwächer wie vorhin, erholt
M. ca. 230 g	0,6 Pepton rein	37,6	36,0	Symptome ganz anders, auch die Art der Krämpfe ist vollkommen verschieden von den vorher beobachteten. Exitus: Blut geronnen
M. ca. 200 g	0,1 Guan. i. p.	37,3	nach 15 Min. 35,1	starke Krämpfe. Kauen, Kot- und Urinabgang, Dyspnoe, † nach 3 St. Hyperämie des Magendarmkanals, Blut flüssig. Ventrikel kontrahiert



	Temp. vorher	Temp. nachher	Injektion	Verlauf
M. ca. 210 g	38,5	37,3	0,01 Methyl-guanidin. i. c.	Symptome deutlich, aber nicht stärker als bei intraper. Einverleibung, lebt
M. ca. 200 g	36,8	nach 18 Min. unt. 35,0	0,3 Guanidin. i. p.	sofort munter, Unruhe, Krämpfe, Atemnot, Schnautzeputzen. Tetan. Krämpfe, sehr erschwerte krampfhafte Atmung. Exitus nach 20 Min. Lungenstarre, Blut flüssig, Ventrikel kontrahiert

Daß das Chlorid des Guanidins genau dieselben Wirkungen hat wie Methylguanidin, zeigt uns folgender Versuch.

M. ca. 200 g	Temp. vorh. 39,0	Temp. n. 30 Min. unter 37,0	0,15 Guanid.-Chlorid i. p.	Symptome deutlich, Atemnot, Krämpfe etc., wieder erholt

Dagegen erscheint bei dem Nitrat die krampferregende Komponente schwächer zu sein.

M. ca. 210 g	Temp. 39,3	Temp. n. 30 Min. unter 37,0	0,03 Guanidinnitrat	Dyspnoe deutlich, Krämpfe geringer

Aus diesen Versuchen folgt, daß im Harne Verbrannter und schon im Urin normaler Menschen eine Substanz sich gewinnen läßt, die äußerst charakteristische Erscheinungen zeigt und die Tiere unter einem ganz bestimmten Symptomenkomplex erkranken läßt. Dieser besteht aus eintretender motorischer Unruhe, Krämpfen, hochgradiger Dyspnöe. Dazu gesellen sich die vom anaphylaktischen Shock her bekannten Symptome, wie Putzen, Kratzen, Kauen, Abgang von Urin und Kot.

Das Sektionsbild der akut eingegangenen Fälle ist insofern interessant, als sich die uns schon bekannte Hyperämie des Magen-Darmtraktes wiederfand. Außerdem blieb das Blut flüssig und zeigte eine Abnahme der Leukocyten.

Es lag nahe anzunehmen, daß es uns so gelungen sei, dem Harngifte auf die Spur zu kommen.

Dies bewiesen noch weitere Versuche, die wir an weißen Mäusen vornahmen.

	Injektion	Erfolg
Maus 1	Pepton Witte 0,3 mg i. p.	bleibt vollkommen gesund
M. 2	Guanidinchlorid 0,06 mg i. p.	schwere, sofort einsetzende Krämpfe. Exitus



	Injektion	Erfolg
M. 3	Guanidinchlorid 0,02 mg i. p.	deutliche motor. Unruhe, Zukkungen, Krämpfe, wieder erholt
M. 4	Guanidinchlorid 0,01 i. p.	sofort Krämpfe, Unruhe, Exitus
M. 5	Pepton rein 0,4 mg	zunächst 14 St. keine Erscheinungen, dann unter zunehmender Schwäche Krämpfe, Exitus

Da Pfeiffer gezeigt hatte, daß das Harngift auch vom Verdauungstraktus aus wirkt, wurde nachstehender Versuch angestellt:

		Erfolg
M. 1 Tag gehungert	Pepton 0,5 auf Brot	nichts
M. 1 Tag gehungert	Guanidinchlorid 0,5	deutliche Symptome, wie oben beschrieben

Nach diesen Erfahrungen, die durch eine Reihe ähnlicher Versuche gestützt wurden, kamen wir zu dem Resultate, daß guanidinartige Körper bei der Verbrennungsvergiftung eine hervorragende Rolle spielen müßten. Gleichzeitig aber wies uns die Beobachtung darauf hin, daß das Methylguanidin auch mit dem anaphylaktischen Shock in Zusammenhang stehen könnte. Die Symptome beider Vergiftungen sind so übereinstimmend, daß sich der Gedanke geradezu aufdrängen mußte.

Demgegenüber hat uns die Vergiftung mit Wittepepton und vor allem mit reinem Pepton ein anderes Bild gezeigt. Wir haben gesehen, daß das Pepton für weiße Mäuse gänzlich ungiftig ist und daß die Tiere auf das 20fache Multiplum erst eines chronischen Todes dahinsterben. Außerdem bietet auch die Methylguanidinvergiftung das treue Abbild der Vergiftung mit dem toxischen Prinzipe H. Pfeiffers dar.

Weiterhin haben wir eine Reihe von Kurven an Katzen aufgenommen, die mit Urethan narkotisiert waren. In die Trachea war eine Kanüle zur Registrierung der Atmung eingeführt, während in die Carotis eine Glasröhre eingeführt wurde zur Blutdruckregistrierung.

Bei diesen Versuchen rief das Methylguanidin deutliche Blutdrucksenkung bei Katzen und Kaninchen hervor, während beim Hunde auf eine kurze Steigerung ebenfalls eine deutliche Senkung folgte.

Reines Pepton wirkte überhaupt nur blutdrucksteigernd und beeinträchtigte die Respiration nicht im allergeringsten Maße.

Hervorheben möchte ich noch, daß nach unserer Ansicht ein peripheres Angreifen des Giftes auf die Gefäße nicht ganz zurückzuweisen ist. Daß eine Übereinstimmung mit dem Anaphylaxiegifte vorliegt,



ist natürlich nicht bewiesen. Daß es sich um einen niedrig konstituierten Körper handelt, spricht nicht dagegen.

Wir sind aber mit Herrn Professor Kutscher der Ansicht, daß eine so weitgehende Spaltung des Eiweißmoleküls im Körper sehr wohl stattfinden kann und daß dieser Vorgang nicht ohne Analogien dasteht. Dem Pepton haben wir entsprechende Beziehungen nicht beilegen können. Insbesondere hatte das reine Pepton ganz andere Eigenschaften.

Weiterhin scheint unser wirksamer Körper in gewisser Beziehung zu dem Vasodilatin Popielskis und K. Paneks zu stehen. Die Autoren stellten Extrakte aus sämtlichen Teilen des Verdauungstraktes, des Gehirns, Pankreas und außerdem des Peptons dar, die Blutdruckerniedrigung bewirkten, heftige Darmperistaltik usw. hervorriefen. Da die Erscheinungen der Guanidinvergiftung denen beim anaphylaktischen Shock und bei dem giftigen Prinzipe H. Pfeiffers entsprachen, lag es nahe, sie in Übereinstimmung zu bringen. So kamen wir dazu, diese Substanz für das charakteristische Krankheitsbild bei der Ververantwortlich zu machen.

Natürlich ist der Nachweis exakt deshalb sehr schwer zu erbringen, weil eine chemische Reaktion dafür nicht vorhanden ist. Die Darstellung erfordert vielmehr ein großes Ausgangsmaterial.

Daß das Methylguanidin übrigens ein im Körper ziemlich verbreiteter Körper ist, hatte bereits Führer gefunden. Er stellte auch eine periphere Wirkung des Körpers fest, und Pommerenig zeigte, was übrigens unsere Versuche bestätigt haben, daß er unzersetzt wieder ausgeschieden wird.

Nach seiner Angabe zerfällt er leicht in Ammoniak. Das würde auch unsere Erfahrungen bestätigen, daß längere Zeit aufbewahrte Lösungen sehr bald ihre Wirksamkeit verlieren und ungiftig werden.

Er fand eine starke periphere erregende Wirkung auf die Muskel, die durch $CaCl_2$ sich unterdrücken ließ. Auf die periphere Erregung folgten dann zentrale Lähmung und schließlich periphere Lähmung.

Mit Feststellung des giftigen Prinzips im Harn Verbrannter, das wir auch wohl nicht zu Unrecht für manche Erscheinungen dieser Verletzten verantwortlich zu machen hatten, erhob sich die Frage, inwieweit Gegenmittel zur Verfügung ständen. Die ganze Frage war deshalb von so großer Wichtigkeit, weil man dann vielleicht am Krankenbette in der Lage gewesen wäre, wirklich helfend und heilend einzugreifen. Als solche Mittel kamen von vornherein zwei in Betracht, das Atropin und das Calciumchlorid. Die Versuche ergeben darüber einigen Aufschluß.



		Verlauf
Maus 1 3. III. 11	0,001 Guanid. + 0,01 $CaCl_2$ i. p. sofort	Maus wird vorübergehend krank, erholt sich aber wieder
Meerschw. ca. 230 g	0,01 G. + 0,01 $CaCl_2$	vorübergehend krank, erholt sich
M. ca. 230 g	0,08 Guan. vorher 0,02 $CaCl_2$	nur ganz schwache Krankheitserscheinungen, während eine Kontrolle stärker reagiert
M. ca. 200 g	0,1 Guanid. + 0,05 $CaCl_2$ 10 Minuten später	nur schwache Symptome, Temperatursturz von 1°, der nach 1 St. wieder ausgeglichen ist
Maus	0,005 G. + 0,005 Atrop.	keine Wirkung
Maus	0,005 G. + 0,025 $CaCl_2$ 1 St. später noch einmal 0,05 $CaCl_2$	Anfälle, die protrahiert zum Tode führen
Meerschw. ca. 180 g	0,01 G. + 0,001 Atrop. vorher	verzögernde Wirkung der Anfälle deutlich, Anfälle schwach, Tier erholt sich sehr bald
M. ca. 200 g	0,02 G. + 0,003 Atrop. vorher	nur leichte Symptome, die sehr bald weichen

Aus diesen und entsprechenden Versuchen folgt, daß dem $CaCl_2$ namentlich, wenn es rasch gegeben wird, zweifellos eine hemmende Wirkung auf die Vergiftung zukommt. Auch das Atropin hat in einigen Versuchen, wie auch Blutdruckexperimente zeigten, unzweifelhaft lebensrettend in einigen Fällen, in anderen lebensverlängernd gewirkt. Es liegt demnach dort, wo Verbrannte früh zur Behandlung kommen, vielleicht in unserer Macht, doch durch diese Gegenmittel zur Hebung ihres Allgemeinzustandes beizutragen.

Weiterhin würden wir nach den Versuchen glauben, daß ein gewisser Unterschied mit den Verbrennungen 3. Grades den anderen gegenüber gemacht werden muß, nachdem wir zeigen konnten, daß die Möglichkeit einer sekundären unserer Ansicht nach anaphylaktischen Beeinflussung vom Verbrennungsherde aus besteht. Es fragt sich daher auch, ob nicht ein frühzeitiger operativer Eingriff unter Umständen das Leben erhalten kann. Das verbrannte Gewebe ist an sich verloren und es käme nur darauf an, den Organismus vor dem Wasserverlust aus den Wunden zu schützen.

Außerdem aber würden wir empfehlen, mit isotonischer $CaCl_2$-Lösung die Kranken zu behandeln und ev. Atropin in höheren Dosen zu geben.

Wie Herr Professor Sauerbruch Heyde mündlich mitteilte, ist dies an seiner Klinik einmal mit gutem Erfolge geschehen. Da wir über den Fall nicht genauer orientiert sind, sind wir nicht in der Lage, auf die Details einzugehen.

Jedenfalls ermutigen die bisherigen Ergebnisse, auf diesem Gebiete auch praktisch weiterzuarbeiten. Es wäre als ein Gewinn unserer Therapie zu betrachten, wenn die gemachten experimentellen kurativen Erfahrungen eine Bestätigung am Krankenbette finden würden.

Da das Methylguanidin nicht als einziger Giftkörper im Harne Verbrannter aufzutreten pflegt, war es notwendig, noch eine Reihe anderer Substanzen auf ihre Wirkung hin zu prüfen. Es kamen hier eine Reihe anderer Körper, besonders Cholin, in Betracht. Insbesondere erschien es notwendig, sich ein klares Bild über die Wirksamkeit der Albumosen zu verschaffen, in denen von Krehl und Matthes fiebererregende Substanzen aufgefunden waren. Da nach den Untersuchungen Friedbergers kleine Mengen des Anaphylatoxins fiebersteigend wirken sollten, wäre es möglich gewesen, hier noch unbekannte Beziehungen aufzudecken. Weiterhin aber war noch ein anderer Punkt zu prüfen.

War unsere Behauptung richtig, daß wir in dem Methylguanidin einen oder den beim anaphylaktischen Shock wirksamen Körper gefunden hatten, so mußte auch für ihn gefordert werden, daß eine einmalige Vergiftung einen späten Zustand der Unempfindlichkeit, auch dem Harngifte gegenüber, schafft. Außerdem war zu prüfen, wie die Substanz sich zu dem von Barger und Dale besonders studierten Imidazolyläthylamin verhielte.

Über diese Versuche geben die nachfolgenden Protokolle Auskunft.

	Temp. v.	Temp. n.	Injektion	Verlauf
M. ca. 200 g	38,0	n. $1^1/_2$ St. p. 37,4	0,005 Cholin i. p. in 1 ccm	keine Symptome
M. ca. 210 g	38,7	38,0	0,01 Cholin i. p.	keine Symptome
M. ca. 200 g	38,5	nach 2 St. 37,8	0,02 Cholin i. p.	Tier matt, erholt sich aber wieder
M. ca. 200 g	38,2	n. $^1/_2$ St. 37,8	0,0075 Neurin i. p.	gewisse Mattigkeit, aber keine an Anaphylaxie erinnernde Symptome
M. ca. 190 g	38,1	n. $^1/_2$ St. 37,8	0,015 Neurin i. p.	nach ein. Zeit krampfartige Atemzüge u. etwas Speichelfluß. Lähmung d. hint. Extremitäten. Exitus nach 45 Min. Keine Lungenblähung, Blut geronnen



Außer diesen Versuchen wurden noch folgende entsprechende an weißen Mäusen angestellt.

	Injektion	Verlauf
Maus I.	1 mg Cholin i. p.	nach 5 Min. krampfartige Bewegungen, dann absolut ruhig, wie stumpfsinnig
Maus II.	5 mg Cholin i. p.	plötzliche krampfartige Zuckungen, aber anders als beim Harngift. Exitus. Sekt. o. B.
Maus III.	0,0025 Neurin i. p.	rasch einsetzendes Zittern, später mehr ruckweise Bewegungen. Exitus. Sekt. o. B.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß reines Cholin und Neurin jedenfalls ganz andere Symptome hervorrufen als Methylguanidin. Die Frage ist deshalb besonders interessant, weil eine cholinähnliche Substanz von Herrn Professor Kutscher aus Verbrennungsharn ebenfalls isoliert werden konnte. Es ist ja a priori auch nicht anzunehmen, daß nur ein einziger Körper dabei gebildet wird, sondern man muß natürlich mit der Anwesenheit mehrerer rechnen. Die Frage war nur zu entscheiden, welcher Art das giftige Prinzip ist. Dieser Punkt scheint uns aber durch die angeführten Versuche hinreichend gelöst.

Wie bereits angedeutet, wurde durch die angestellten Versuche die Frage angeschnitten, inwieweit Schutzwirkungen stattfinden.

Die Versuche führten hierbei unserer Ansicht nach zu einem eindeutigen Resultate.

	Temp. v. Versuch	Injektion	Temp.	
M. 1 ca. 210 g am 1. IX. 11 sensibilisiert mit 0,1 Pferdeserum	39,0	am 19. IX. 11. 0,5 des gleichen Serums i. p.	Sturz auf 35	gestorben im schweren anaphylaktischen Shock
M. 2 ca. 220 g wie oben	38,5	am 19. IX. 0,01 Methylguanidin i. p.	Sturz auf 36	erholt
		am 21. IX. 0,5 des gleichen Serums	—	ohne Reaktion
M. 3 ca. 230 g wie oben	38,7	am 19. IX. 0,02 Guanidinchlorid	unter 36	Symptome erholt
		am 21. IX. 1 ccm Serum i. p.	0	keine Symptome



	Temp. v. Versuch	Injektion	Temp.	
M. 4 ca. 200 g wie oben	36,3	19. IX. 0,2 reines Pepton	36,2	schwache uncharakteristische Symptome
	37,0	21. IX. 1 ccm Serum i. p.	35,5	schwere Erscheinungen
M. 5 ca. 200 g	38,0	19. IX. 0,05 Pepton	36	starke Erscheinungen
	38,2	21. IX. 1 ccm Serum i. p.	37	deutliche Erscheinungen

Aus der angeführten Tabelle, die nur einige Beispiele enthält, sieht man, daß eine präventive Guanidinchloridvergiftung einen deutlich nachweisbaren Schutz für eine spätere Serumreaktion bei einem sensibilisierten Tiere verleiht.

Von den andern Körpern wirkte das reine Pepton entschieden am schwächsten, ja in einzelnen Fällen blieb in dieser Reihe eine Vergiftung überhaupt aus. Wirksamer war das Wittepepton. Da aber dieses wahrscheinlich Guanidine bereits enthält wie von anderer Seite behauptet ist, kann sein Verhalten auch anders gedeutet werden.

Es war nunmehr zu untersuchen, wie sich die Tiere bei verschiedenen Vergiftungen verhalten.

	Temp. v.	Injekt.	Wirkung	Temp. n.	Wirkung
M. ca. 190 g 11. III.	37,3	Imido[1]). $^1/_2$ mg i. p.	Abfall d. Temp. a. 36,0, n. 2 St. alte Tp. erreicht, keine Symptome	13. III. 0,03 Guanidinchlorid i. p.	Abfall der Temp. von 37,8—35,0, Krämpfe, Exitus
M. ca. 200 g 11. III.	38,8	Imido. 2 mg i. p.	Abfall d. Temp. auf 35,6, abends erholt	13. III. 0,05 Guanidinchlorid i. p.	Abfall der Temp. von 37,7—36,0, deutliche Sympt.
M. ca. 200 g 11. III.	37,5	Imido. 1 mg i. p.	Abfall d. Temp. auf 35,5, nach 2 St. erholt	13. III. 0,03 Wittepepton	Temp. 37,9—36,8, nur schw. Symptome
M. ca. 210 g 11. III.	38,6	Imido. 1 mg i. p.	Abfall d. Temp. auf 36,0, nach 2 St. erholt	13. III. 0,1 Pepton rein	keine Symptome

[1]) Imido = Imidazolyläthylamin (Bager u. Dale), das uns von der Firma La Roche freundlichst zur Verfügung gestellt war.



Natürlich war es auch nötig, das umgekehrte Verhalten bei den Tieren zu untersuchen.

	Temp. v.	Injekt.	Wirkung	13. III.	Wirkung
M.ca.250 g	39,1	11. III. 0,03 g Guan. i. p.	Temp.-Sturz u. 35,0, starke Sympt., erholt	2 mg Imido. i.p.	Temp. sinkt um 0,5°, Tier bleibt munter
M.ca.210 g	39,2	0,02 Guan. i. p.	wie oben	0,02 Guanidin i. p.	Temperat. 38,7—38,2, Tier bleibt vollkomm. munter, ohne Sympt.
M.ca.200 g	37,9	0,02 Guan. i. p.	wie oben	0,05 G. i. p.	Temperat. 37,7—37,5, keine Symptome
M.ca.200 g	38,0	0,05 G. i. p.	wie oben	0,03 Pept. W. i. p.	Temp. sinkt um 0,5°, keine Symptome
M.ca.180 g	39,2	0,02 G. i. p. Abfall um 3°	Symptome	0,04 G. i. p.	schwache Wirkg., Abfall der Temp. um 1°, ein paarmal Kauen
M.ca.190 g	38,4	G. 0,02 i. p. Abfall um 3,5°	Symptome	0,04 G.	keine Symptome
M.ca.200 g	38,3	0,1 rein. Pepton	keine Sympt.	0,03 r. Pepton	keine Symptome
M.ca.210 g	36,5	0,1 rein. Pepton	keine Sympt.	0,03 G.	Sturz der Temp. unt. 36,7, schw. Symptome
M.ca.220 g	38,0	0,03 Wittepepton i. p.	Sympt., Abfall der Temp. um 2,5°	0,03 Witte-pepton	Abfall um 1°, schwache Symptome
M.ca.230 g	37,8	0,03 Witte-pepton	wie oben	0,03 G. i. p.	schwache aber deutl. Sympt., Temp. sinkt von 38,1—36,5

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß eine einmalige erheblichere Vergiftung mit Methylguanidin derselben Substanz und dem W.-Pepton gegenüber für die nächsten Tage einen deutlichen Schutz verleiht. Die Reaktionsfähigkeit tritt erst nach ca. 8 Tagen nach unseren Erfahrungen wieder deutlich auf.

Eine ähnliche, wenn auch in unsern Versuchen erheblich niedrigere Wirkung zeigten das Wittepepton und wenig das reine Pepton. Das reine Pepton hat im großen und ganzen in seiner toxischen Wirkung versagt. Die anfänglich beobachtete ungleiche Giftwirkung schwand, als wir es

von kleinen Bariumresten, die es von der Darstellung her behalten hatte, befreiten.

Das Imido (Roche) hat sich im großen und ganzen als wenig charakteristische Symptome auslösender Körper gezeigt.

Die hochgespannten Erwartungen, die wir auf dieses Präparat gesetzt hatten, wurden durch die Schwäche und Unbestimmtheit der hervorgerufenen Symptome enttäuscht.

Von einer Schutzwirkung kann auch bei dieser Substanz nicht gesprochen werden, zumal da die Gaben recht ansehnliche waren.

Am allerstärksten wirkend von allen diesen Körpern haben sich sicherlich die Guanidine gezeigt. Übrigens ist auch von Friedberger und Langer auf Unterschiede des β-Imidazoäthylamins mit dem Anaphylatoxin aufmerksam gemacht. Ebenso konnten Kumagai und Odaira für das Pepton und Lurà für das β-Imidazoäthylamin ein dem Anaphylatoxin wesensgleiches Verhalten nicht feststellen.

Wir betonen die Wesensgleichheit unseres Stoffes mit dem Anaphylatoxin keineswegs, machen aber auf die Ähnlichkeiten aufmerksam, die in der Wirkung beider Körper bestehen. Wir sind nicht der Ansicht, daß eine einzige gut chemisch definierte Substanz als Bedingung gefordert werden muß. Vielmehr neigen wir der Ansicht zu, daß eine Reihe verschieden konstituierter Körper ähnliche Wirkungen auszulösen imstande sind.

Dieser Auffassung, wie sie wohl auch der Weichhardts und Schittenhelms entspricht, sind wir beigetreten.

Daß es nicht unbedingt notwendig ist, daß es sich dabei um hochmolekulare Stoffe handelt, glauben auch wir gezeigt zu haben. Auch haben unsere Versuche erwiesen, daß Körper von reinem Peptoncharakter nicht die charakteristischen Symptome hervorrufen. H. Pfeiffer macht für die Erscheinungen der Anaphylaxie Spaltungsprodukte von Peptoncharakter verantwortlich. Unsere Versuche haben für die Wahrscheinlichkeit dieser Annahme keinen Beweis erbringen können. Auch erscheint es auffällig, daß das Harngift bei Verbrannten der Anaphylaxie so ähnliche Erscheinungen macht. Da der Nachweis der niederen Spaltungsprodukte im Serum immer sehr schwierig sein wird, müssen wir diese Frage in suspenso lassen. Wir verweisen hierbei auch auf die Auffassungen von Schittenhelm und Weichardt. Im übrigen spräche gegen eine Identität des Harngiftes mit dem im Körper gebildeten Verbrennungsgift keineswegs die Tatsache, daß große Dosen Methylguanidin schützend wirken, da es sich bei der Verbrennung um viel langsamer verlaufende Vorgänge handelt.

Das Gleiche gilt, wie wir sehen werden, für andere Stoffe, die Albumosen.

Bekanntlich ist namentlich durch die Untersuchungen von Krehl, Matthes und Hofmeister auf die fiebersteigernde Wirkung dieser



Substanzen aufmerksam gemacht worden. Außerdem lag es nahe, sie mit den jetzt herrschenden Problemen der Überempfindlichkeitslehre und der Fiebererzeugung durch artfremdes Eiweiß in Zusammenhang zu bringen.

Durch die Güte von Herrn Professor Kutscher wurden uns eine Reihe derartiger Körper übergeben, deren Reinheit durch Herrn Professor Kutscher sichergestellt war.

Es waren dies:

1. Eine Protalbumose.
2. Eine Albumose aus Somatose.
3. Deuteroalbumose.
4. Eine Heteroalbumose aus Wittepepton.

Diese Körper wurden in ähnlicher Weise wie vorher am Versuchstiere geprüft.

	Datum	Injektion	Temp. v.	Temp. n.	Sympt.
M. ca. 240 g	10. III. 12	0,01 Deuteroalbumose aus Wittepepton	37,6	37,3	keine
	„	0,03 desselben Körpers 2 Stunden später	37,2	36,9	„
		0,06 desselben Körpers 2 Stunden später	37,1	37,0	„
M. ca. 250 g	„	Protalbunose 0,01 i. p.	37,1	36,9	„
		nach 2 St. 0,1	37,0	36,9	„
M. ca. 240 g	„	Albumose aus Somatose 0,03 i. p.	36,8	37,1	„
		nach 2 St. 0,06 i. p.	37,2	37,3	„
M. ca. 230 g	„	Heteroalbumose aus Wittepepton 0,06	37,3	37,4	„
		nach 2 St. 0,1	37,5	37,7	„

Es blieben demnach alle Tiere, die mit diesen Körpern behandelt waren, gesund, zeigten auch in vielen Messungen keine Fiebersteigerung. Es müssen demnach die Albumosen in reinem Zustande als ungiftig für Versuchstiere bezeichnet werden. Wir sind daher auch nicht in der Lage, ihnen für den Fieberanstieg oder den rapiden Temperaturabfall irgendeine Bedeutung zuzumessen. Wir fühlen uns zu dieser Behauptung um so berechtigter, als auch im Kymographionversuche die Albumosen in jeder Beziehung versagten. Wir sind uns zwar bewußt, daß unter diesem Namen eine Gruppe von bestimmten Körpern zusammengefaßt wird, wir können es aber andererseits nicht als Zufall erklären, wenn eine Wirkung bei 4 verschiedenen Substanzen derselben Gattung ausblieb.



Viel wahrscheinlicher erscheint es uns, daß die früheren Resultate bei Verwendung unreiner Präparate erlangt sind, wie es auch der Ansicht von Herrn Professor Kutscher entspricht.

Als Antigene vermochten diese Substanzen ebensowenig zu wirken. Da die Resultate durchweg negativ waren, sehen wir von einer Publikation der Protokolle ab.

Es war weiterhin noch zur Bestätigung unserer Ansicht zu untersuchen, ob den Albumosen irgendwelche Schutzwirkung zukäme.

Am 10. III. mit 0,1 Pferdeserum sensibil	Injektion	Temperat. v.	Temp. n.	Verlauf
M. ca. 250 g	0,5 Serum i. p. am 28. III.	38,7	36,2	typ. Shock
M. ca. 240 g wie oben	1. Injektion 27. III. 0,01 reines Pepton ex. Pepsin i. p.	38,7	39,2	—
	28. III. 0,5 Serum	37,8	35	typ. Shock
M. ca. 260 g wie oben	1. Injektion. 27. III. Albumose aus Somatose 0,01 i p.	39,0	38	—
	2. Injektion. 28. III. 0,5 Serum	38,8	36	deutl. Sympt.
M. ca. 250 g wie oben	1. Injektion. 27. III. Deuteroalbum. aus Wittepept.	38,3	38,1	—
	2. Injektion 0,5 Serum	37,8	35,0	Shock
M. ca. 250 g wie oben	27. III. Protalbumose 0,04 i. p.	38,4	38,8	—
	28. III. i. p. 0,5 Serum	37,9	35,0	Shock

Nach diesen Versuchen, die weiterhin durch Vorbehandlung mit Gaben bis 0,1 ergänzt wurden, ist der Beweis erbracht, daß die Albumosen eine schützende Wirkung nicht ausüben. Das gleiche Verhalten haben wir auch den wirksamen Körpern gegenüber festzustellen vermocht. Guanidin selbst Wittepepton wirkten nach der Vorbehandlung wie in gewöhnlicher Weise.

Erwähnen möchten wir noch einen Versuch, den wir mit toxischem Harne ausführen konnten. Hier zeigten das Wittepepton und wieder das Guanidinchlorid einen entschiedenen Schutz an Meerschweinchen bei der Vorbehandlung und waren imstande, den bekannten Symptomenkomplex so gut wie vollständig zu paralysieren.



Als Hauptresultate unserer Untersuchungen auf diesem Gebiete möchten wir die Tatsache bezeichnen, daß ein chemisch gut definierter Körper niederer Konstitution imstande ist, Symptome hervorzurufen, wie wir sie einmal vom Überempfindlichkeitsshock und von dem toxischen Prinzip des Verbrühungsharnes kennen gelernt hatten. Dieser Nachweis spricht bis zu einem gewissen Grade gegen diejenigen, die in höher konstituierten Körpern insbesondere den Peptonen die Quellen der Giftwirkung erblicken. Vielmehr haben uns unsere Untersuchungen gelehrt, daß, je höher die Körper konstituiert, sie um so weniger wirksam waren. Den reinen Albumosen kommt weder eine fiebererregende, noch toxische Wirkung zu.

Zu besonderem Danke aber sind wir Herrn Professor Kutscher verpflichtet, der uns die sorgfältig bereiteten Substanzen zur Verfügung stellte und uns bei der Ausführung dieser Experimente mit Rat und Tat unterstützte.

An letzter Stelle der Arbeit beabsichtigen wir über Untersuchungen zu berichten, die mehr ein klinisches Interesse darbieten. Es handelt sich dabei um Vorgänge, die in das angeschnittene große Kapitel gehören, und die doch zum Teil aus dem Rahmen der übrigen Untersuchungen heraustreten.

Es ist keine so seltene Beobachtung, daß Kranke mit scheinbar einseitigem Nierenleiden unmittelbar im Anschluß an die Operation erkranken und akut zugrunde gehen. Auf diese Tatsache hat neuerdings erst v. Haberer aufmerksam gemacht. Ein besonders eindrucksvoller Fall der Art wurde vor $1^1/_2$ Jahren in der chirurgischen Klinik zu Zürich beobachtet. Die Erklärung für derartige plötzliche Todesfälle ist nicht leicht. Man faßt sie als urämischen Tod auf infolge vollständiger Niereninsuffizienz. Vielleicht gewinnen aber die Ergebnisse der von Sauerbruch und Heyde ausgeführten Versuche über die Urämie jetzt an Bedeutung, die mit Hilfe der Parabiose angestellt wurden. Auch Birkelbach und Jehn haben diese Frage studiert. Es scheint nach ihnen, als ob weniger die Insuffizienz der Nieren als das Auftreten bestimmter Stoffe im Kreislauf eine Rolle spielten.

Es liegen auch hier Versuche von Pfeiffer und Hertle vor, die zeigten, daß, wenn man beim Meerschweinchen eine Niere zertrümmert, die Wiedereinspritzung von artgleicher Nierenemulsion beträchtliche Grade von Überempfindlichkeit erkennen ließ, Versuche, die weiterhin durch Kapsenberg eine Bestätigung erfahren haben. Wir erinnern auch hier an die oben geschilderten Versuche über Organgiftigkeit sowie die Mitteilungen Kapsenbergs. Unsere eigenen Versuche über den Einfluß der Schädigung einer Niere auf die andere wurden in besonderer Weise angestellt. Galt es doch auch die Bedeutung des Re-



flexes festzustellen, dem gerade bei Nierenläsionen ein wesentlicher Anteil an dem Zustandekommen der postoperativen Urämie zugesprochen wird.

Unsere erste Sorge war, die Versuchsbedingungen so zu wählen, daß wir die Nieren isoliert zu schädigen versuchten, ohne dabei jedoch dem Körper einen allgemeinen Insult zuzufügen.

Dies wurde dadurch erreicht, daß zunächst beide Nieren von Flankenschnitten aus nach sorgfältiger Isolierung unter die Haut vorgelagert wurden. Sie waren dann unter dem Fell als 2 kleine Höcker gut umgrenzt und abtastbar.

Diesen Eingriff der doppelten Nierenvorlagerung haben wir in großer Zahl ausgeführt, ohne daß bei vorsichtiger Technik eine bemerkenswerte Schädigung des Organismus eintrat. Es ist nur darauf zu achten, daß der Stiel nicht geschnürt wird. Der gelassene Urin blieb hinsichtlich seiner Menge und Zusammensetzung gleich; Giftstoffe waren in ihm niemals nachweisbar.

In einer ersten Versuchsserie wurde nach einigen Tagen die eine dieser beiden Nieren entfernt.

Dieser Eingriff blieb ohne jeden Einfluß auf das Leben und das Wohlbefinden der Tiere.

Anders war dagegen der Verlauf, wenn eine dieser vorgelagerten Nieren gequetscht oder durch Sektionsschnitt gespalten oder an ihrem Stiel unterbunden wurde.

Jetzt trat der Tod der Tiere in ca. 24 Stunden ein. Auffallend war dabei, daß die Tiere manchmal eine deutliche Oligurie aufwiesen. Der spärlich gelassene Harn zeichnete sich häufig durch seine Giftwirkung an weißen Mäusen aus. Außerdem enthielt er bisweilen Eiweiß. Die Biuretreaktion fiel stets negativ aus.

Die Tiere selbst boten uns das von der Urämie bekannte Bild dar. Bemerkenswert ist, daß in diesen Fällen einige Male das Auftreten sicherer Ödeme beobachtet wurde, während ja sonst bekanntlich Ratten im urämischen Coma ohne die Zeichen des Hydrops zugrunde zu gehen pflegen.

Bei der Sektion fanden sich alle die Erscheinungen wieder, die uns vom urämischen Tode her bekannt waren, und die von Birkelbach in seiner Arbeit ausführlich beschrieben sind.

Insbesondere fehlte niemals die Hyperämie des Magen-Darm-Kanals, zuweilen in Verbindung mit Geschwürsbildung. Auch waren meist deutliche Veränderungen an der anderen Niere, wie Fettinfiltration, nachweisbar.

Besonders eigentümlich ist in diesen Experimenten der Befund der Ödeme. Schon Mopurgo und Birkelbach hatten gefunden, daß sich bei Parabioseratten nach doppelseitiger Nephrektomie eines Gefährten bei ungenügender Kompensation Anasarka und Hydrops entwickelten. Es fiel auch dann als die Hyperämie im Gegensatz zu der Anämie des normalen Tieres auf.

Wir haben in unseren Versuchen den Eindruck erhalten, als wenn das Zugrundegehen der Nierensubstanz selbst die Veranlassung zum Eintritt der Ödeme bot. Da eine Behinderung der Nierensekretion keineswegs Vorbedingung für die Entstehung der Wassersucht war, liegt es nahe, sie in einer toxischen Alteration der Endothelien zu suchen. Sie ist dann die Folge des ins Blut gelangten Nierengewebes oder seiner autolytischen Abbauprodukte. Leider sind wir noch nicht dazu gekommen, diese so interessante Frage, die vielleicht zur Klärung der Ödembildung beitragen könnte, zu beantworten. Wir hoffen später, über hierhergehörige Versuche berichten zu können.

Im Gegensatz zu diesen Versuchen, die den Gedanken nahelegten, daß die auch minimale Schädigung der Nieren die Vorbedingung zum Eintritt der beobachteten Veränderungen sein könnte, stellten wir Experimente an, die diese Möglichkeit ausschlossen.

Wir lagerten nur eine Niere vor, während die andere vollkommen intakt blieb.

Die Tiere blieben einige Tage in Beobachtung, während welcher Zeit sie sich wie gesunde verhielten.

Wurde nun die vorgelagerte Niere irgendwie lädiert, so genügte dieser Eingriff in $^3/_4$ der Fälle nicht, den Tod zu veranlassen. Nach vorübergehender Mattigkeit war bald der Zustand der früheren Munterkeit wiedergewonnen.

Anders war es dagegen, wenn die gesunde in der Bauchhöhle verbliebene Niere mechanischen Insulten ausgesetzt war.

Jetzt trat sehr bald schon wieder der Tod der Tiere ein.

Das Symptomenbild war das der Harnvergiftung. Auch die Sektionsbefunde entsprachen dem klinischen Bilde. Die vorgelagerten Nieren erwiesen sich dabei häufig stark verändert. Die Rinde war verbreitert, das Parenchym trübe.

Diese Versuche erwiesen zur Evidenz, daß eine gewisse Schädigung der Nieren Vorbedingung zum Zustandekommen des beschriebenen Symptomenkomplexes sein müsse.

Da man aber gegenüber diesen Versuchen immer noch eine Reflexwirkung annehmen konnte, wurde diese letzte Möglichkeit durch eine Modifikation der Versuchsanordnung ausgeschaltet.

Wir entfernten nämlich die eine gesunde Niere und lagerten die andere vor. Nach einigen Tagen, 3—4, wenn es sich zeigte, daß Störungen nicht eingetreten waren, wurden die Tiere weiter behandelt. Sie erhielten dann eine kleine an sich unschädliche Menge der inzwischen kühl und steril aufbewahrten normalen Niere unter die Haut implantiert.

Die Mengenverhältnisse, die wir auch an Kontrollen feststellten, waren so gewählt, daß ein gesundes Tier nach unseren Erfahrungen diesen Eingriff überstehen mußte.



Die Resultate waren durchaus eindeutig.

Die implantierte Nierensubstanz wirkte offenbar auf die in ihrer Zirkulation gestörte Niere reizend und rief ein deutliches urämisches Coma hervor. Auch in dieser Serie von 10 Tieren waren 2, bei denen der Ausbruch der Erkrankung mit der Bildung von Hautwassersucht einherging. Wir führen diesen Umstand hier an, weil wir vorher die Frage der Ödembildung kurz berührten. Jedenfalls ist sicher, daß in dieser letzten Reihe eine Reflexwirkung nicht mehr bestehen kann, daß es also offenbar eine Giftwirkung ist, die hier mitspielt.

Überträgt man diese Resultate auf die Erfahrungen der menschlichen Pathologie, so kann man den Analogieschluß machen, daß das nach Nierenoperationen bei vorwiegend einseitiger Erkrankung einsetzende urämische Coma häufig nicht reflektorischer Genese, sondern toxischer Natur ist.

Für unsere Ansicht spricht auch der Umstand, daß man auch in den Fällen von z. B. einseitigem Nierensteine doch sehr häufig schon minimale Veränderungen der scheinbar gesunden Niere vorfindet, daß zwar praktisch die eine Niere gesund, theoretisch aber als alteriert angesehen werden muß.

Es genügt dann das mechanische Moment der Operation, um die Urämie auszulösen.

Daß gelegentlich eine reflektorische Wirkung vorkommt, soll nicht bestritten werden.

Das Organ wird stets bei noch so vorsichtigem Operieren etwas gequetscht. Dadurch können schon Gewebsresorptionen veranlaßt werden. Dazu kommt das Einschneiden in das Organ, das Suchen nach dem Steine u. a., wodurch gleichfalls leicht Toxine oder Nephrolysine in die Blutbahn übertreten.

Wir glauben, daß diese Versuche über die Bedeutung der Nierenläsion allgemein praktisch wichtig sind. Sind doch gerade die Resultate bei diesen Operationen noch keineswegs so glänzend, wie es den Anschein hat. Eine Möglichkeit, diese ungünstigen Ausgänge zu erklären, ist in den Versuchen enthalten.

Es fragt sich aber gleichzeitig, ob es gegebenenfalls nicht besser wäre, ein derartig verändertes Organ direkt zu entfernen und damit die Möglichkeit einer sekundären Schädigung aus dem Wege zu räumen.

Die mitgeteilten Versuche haben sich in verschiedener Weise mit dem angeschnittenen Problem der Vergiftung durch körpereigenes und arteigenes Gewebe beschäftigt. Sie haben gleichzeitig zur Kenntnis der dabei beteiligten Körper beigetragen. Wir sind uns bewußt, daß diese Experimente noch der Ergänzung bedürften. Andererseits waren sie aber schon zu einem solchen Umfange angewachsen, daß ihre Verarbeitung dringend geboten erschien.



Wenn es uns gelungen ist, das angeschnittene Kapitel auch namentlich dem Chirurgen praktisch wichtig erscheinen zu lassen, so ist der Zweck dieser Untersuchungen erfüllt.

Literaturverzeichnis.

Abelous u. Bardier, Action de l'Urohypotension sur la pression artérielle. Compt. rend. de la Soc. de Biol.

Barger u. Dale, Journ. of Physiol. **43**, No. 2.

Biedl u. Kraus, Wiener klin. Wochenschr. 1909, Nr. 11 u. 1910, Nr. 11; Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **10**, Nr. 5 u. 6; 1911 u. **15**, H. 4 u. 5; 1912.

Dold, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1911.

Friedberger und Mitarbeiter, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., zahlreiche Arbeiten.

Gräfenberg u. Thies, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **12**, H. 6. 1912.

Halpern, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **11**, H. 5.

Kapsenberg, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **12**, H. 5. 1912.

Krehl, Archiv f. Pathol. u. Pharmakol. **35**. 1895.

— u. Matthes, Archiv f. Pathol. u. Pharmakol. **38**. 1897. **40**. 1898.

— — Archiv f. klin. Med. **54**.

Pfeiffer, H. und Mitarbeiter, Wiener med. Wochenschr. 1907; 1911, Nr. 1; Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **10**. 1911. **11**. 1911. **4**. 1909. **6**. 1910.

Pal, Centralbl. f. Phys. **24**, Nr. 1.

Popielski u. Panek, Archiv f. d. ges. Physiol. **78**, 4—5.

Schittenhelm u. Weichardt, Münch. med. Wochenschr., mehrere Arbeiten.

Weichardt, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **57**. 1912 und zahlr. Arbeiten.

Wilms, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Chir. u. Med.

Ältere Literatur bei H. Pfeiffer, Über die Ursachen des Verbrennungstodes. Virchows Archiv.

Nachtrag.

Während der Fertigstellung erschien eine Arbeit von Ferrarini (Mailand 1912), die sich ebenfalls mit der Frage des Verbrennungstodes beschäftigt. Der Verfasser steht nicht auf dem Standpunkte der Autointoxikationslehre, ohne aber seine Auffassung unserer Ansicht nach hinreichend gestützt zu haben.



Gaswechseluntersuchungen bei einem Falle von Hypophysengangtumor.

Von

Siegmund Bernstein.

(Aus der I. med. Klinik in Wien [Hofrat Prof. Dr. C. v. Noorden].)

Untersuchungen über den Gaswechsel bei Erkrankungen der Hypophyse liegen in der Literatur bisher mehrfach vor. A. Magnus-Levy[1]) berichtet über Versuche an einer Patientin mit Akromegalie, die eine Erhöhung des O_2-Verbrauches um ca. 30% zeigte. H. Salomon[2]) hat 4 Fälle von Akromegalie untersucht, von denen 2 eine deutliche Erhöhung des Grundumsatzes erkennen ließen. Es waren dies Fälle, bei denen gleichzeitig auch Diabetes bestand. Die beiden anderen untersuchten Fälle zeigten einen normalen Grundumsatz. Ich selbst habe in letzter Zeit Untersuchungen des Grundumsatzes bei 2 Fällen von Akromegalie gemacht, deren Resultat in einer demnächst erscheinenden Publikation veröffentlicht werden soll.

Während also beim Hyperpituitarismus Erhöhungen des Grundumsatzes manchmal nachgewiesen werden konnten, liegen über den Hypopituitarismus nur spärliche Angaben vor. Von Noorden[3]) erwähnt 2 Fälle von Dystrophia adiposogenitalis, bei denen der Grundumsatz keine Veränderung gegenüber der Norm aufwies. Aschner und Porges[4]) konnten in einer vor kurzem ausgeführten Untersuchung den Nachweis erbringen, daß bei einem Hunde, dem einige Monate vorher die Hypophyse operativ entfernt wurde, der Grundumsatz herabgesetzt gefunden wurde, Der O_2-Verbrauch dieses Tieres betrug nämlich 46,49 ccm pro Minute gegenüber 65,48 ccm pro Minute der Norm. Auch G. Benedict und John Homans[5]) kommen auf Grund zahlreicher Untersuchungen zu dem Schlusse, daß nach der Entfernung der Hypophyse beim Hunde ein deutliches Sinken der CO_2-Produktion vorhanden war. Die erwähnten Angaben sind die einzigen in der Literatur, die sich auf Untersuchungen des Grundumsatzes beim Hypo- bzw. Apituitarismus beziehen. Es erscheint daher gerechtfertigt, im folgenden über einen Fall von Hypophysengangtumor, bei dem ich auf Anregung des Herrn Hofrat Prof. Dr. C. v. Noorden an der Ersten med. Klinik Respirationsversuche anstellte, zu berichten.



Zur Methodik bemerke ich kurz folgendes: Die Untersuchungen wurden mit dem Zuntz-Geppertschen Apparat im nüchternen Zustand ungefähr 12—14 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme ausgeführt, nachdem die Patientin durch ca. 14 Tage vorher gut eingeatmet hatte. Die Patientin war stets ruhig, öfters kam es vor, daß sie während der Untersuchung einschlief. Bevor ich über das Resultat der Untersuchungen berichte, möchte ich einige Daten aus der Krankengeschichte anführen:

Es handelt sich um eine 28jährige Patientin, die am 1. V. 1912 in die Klinik eintrat. Aus der Anamnese wäre zu erwähnen, daß die Pat. als Kind stets gesund wari Erste Menses mit 15 Jahren, immer unregelmäßig, oft 2—3 Monate aussetzend. Bei der Aufnahme gibt Pat. an, seit etwa 9 Monaten keine Menses zu haben (siehe weiter unten). Beginn der jetzigen Erkrankung vor etwa einem Jahre mit Ohrensausen, Kopfschmerzen, die fast allwöchentlich auftraten; allmählich zunehmende Verschlimmerung der Kopfschmerzen, gleichzeitig Erbrechen. Pat. bemerkte Abnahme des Sehvermögens, auf dem linken Auge hat Pat. angeblich seit Kindheit schlecht gesehen. Zur Zeit der Kopfschmerzen immer Verschlechterung des Visus. Seit Beginn der Erkrankung Zunahme des Körpergewichtes, keine Polydipsie, ven. Inf. neg.

Aus dem Status: 149 cm große Pat. von 65 kg Körpergewicht. (Pat. nahm während ihres Aufenthaltes in der Klinik um 3 kg an Körpergewicht ab; bei bei der Berechnung der O_2 und CO_2 pro Kilogramm und Minute wurden die jeweiligen Körpergewichte berücksichtigt.)

Panniculus adiposus reichlich, Fettansammlung hauptsächlich an den Nates.

Sensorium frei, jedoch auffallende Schläfrigkeit und Teilnahmslosigkeit. Totale Amaurose links, temporale Hemianopsie rechts, keine Stauungspapille, linke Pupille reagiert nicht, rechte nur sehr träge auf Lichteinfall. **Röntgenologisch geringgradige Erweiterung der Sella turcica, besonders im infundibulären Anteil.** Normaler Herz- und Lungenbefund. Genitale ohne pathologische Besonderheiten. Im Urin kein Zucker, kein Eiweiß, nach 100 g Traubenzucker kein Zucker im Harn, nach 200 g Spuren von Reduktion. Wassermann negativ. Blutbefund: Erythrocyten 4 600 000, Hämoglobin (Sahli) 84, Leukocyten 7800, davon 74% polymorphkörnige, 19,5% Lymphocyten, 5,7% Mononucleäre, 0,8% Eosinophile.

Tägliche Harnmenge schwankend zwischen 13—1400 ccm, von spez. Gew. 1005—1010; nach 10 g NaCl-Einfuhr Harnmenge 1600 von spez. Gew. 1010, keine erhöhte Konzentration.

Aus dem Nervenstatus wäre zu bemerken, daß zur Zeit des Eintrittes der Pat. in die Klinik Motilität und Sensibilität normal, Patellarsehnenreflex beiderseits lebhaft, Babinski links angedeutet waren.

Nach etwa 6wöchentlichem Aufenthalt traten bei der Pat. psychische Störungen auf, welche die Verlegung der Pat. in die Psychiatrische Klinik notwendig machten*). Aus der Krankengeschichte der Psychiatrischen Klinik geht hervor, daß Pat. während ihres etwa 2monatigen dortigen Aufenthaltes stets örtlich und zeitlich desorientiert war, sie war stets unruhig, sehr redselig, bald euphorisch, bald wieder ängstlich gestimmt, verkannte ihre Umgebung, wurde oft bei der Visite schlafend angetroffen usw.

*) Ich bin Herrn Dozenten Dr. O. Pötzel für die freundliche Überlassung der Krankengeschichte sowie für das rege Interesse und die liebenswürdige Unterstützung zu besonderem Danke verpflichtet.

Der Visus wurde immer schlechter, vorgehaltene Gegenstände (Licht, Schlüssel usw.) werden mit dem linken Auge niemals gesehen, rechts Visus vorhanden, namentlich für Gegenstände, die von der rechten Seite vorgehalten werden. Ganz allmählich entwickelte sich eine Parese der linken oberen Extremität und nachher auch eine solche der linken unteren Extremität. Im psychischen Verhalten trat keine Veränderung ein. Aufsetzen, Stehen ohne Unterstützung wurde unmöglich, Patellarreflexe sehr lebhaft, ebenso Achillessehnenreflex. Babinski links sehr deutlich, aber auch rechts vorhanden, Facialis links paretisch, Sprache lallend. Keine Blasen- und keine Mastdarmstörungen.

Pat. war während der Beobachtung an der Ersten med. Klinik und nachher an der psychiatrischen Klinik fieberfrei, in den letzten Tagen ante mortem traten Temperatursteigerungen bis gegen 39,5 auf, die auf eine diffuse Bronchitis mit zum Teil eiterigem Auswurf zurückzuführen waren.

Die am 6. VIII. 1912 von Dr. Erdheim*) vorgenommene Obduktion ergab folgenden Befund:

Cystischer Hypophysengangtumor von Apfelgröße an der Gehirnbasis, entsprechend dem Infundibulum mit Vorwölbung des Tumors in den dritten Ventrikel und Abgang des Hypophysenstieles von seiner unteren Fläche. Der Tumor dehnt den Circulus arteriosus maximal aus und höhlt beide Schläfenlappen bedeutend aus. Am vorderen Tumorpol liegen die plattgedrückten Nervi optici, welche zwischen Tumor und Art. cerebri ant. eingeklemmt sind und an dieser Stelle eine Durchquetschung zeigen; l. > r. Der untere Tumorpol liegt im Sellaeingang und erweitert diesen, die Sattellehne ist mäßig usuriert, der Sattelboden deutlich, aber mäßig vertieft. **In der Sella die vollkommen normal große Hypophyse mit leicht konkaver Beschaffenheit ihrer oberen Fläche;** der Tumor ist eine dünnwandige, unilokuläre Cyste, in deren klarem, leicht gelblichem Inhalte konsistentere opake Gebilde (Papillen?) flottieren. Die histologische Untersuchung der Hypophyse ergab vollkommen **normale** Verhältnisse.

Wie aus dem Protokoll hervorgeht, handelte es sich also in dem vorliegenden Falle um einen Hypophysengangtumor, die Hypophyse selbst war nicht pathologisch verändert.

Ich habe während des Aufenthaltes der Patientin an der I. medizinischen Klinik einige Untersuchungen des Gaswechsels vorgenommen, deren Resultat in der untenstehenden Tabelle ersichtlich ist.

Datum	Atemvol. in ccm	CO_2 in ccm	O_2 in ccm	Pro kg u. Min. in ccm		R Q	Körpergew.
				CO_2	O_2		
12. V. 12	3919	141,9	184,6	2,22	2,88	0,769	64 kg
12. V. 12	4153	136,2	187,9	2,13	2,93	0,725	64 „
15. V. 12	4383	147,7	195,1	2,31	3,05	0,757	64 „
16. V. 12	3758	142,1	182,65	2,19	2,81	0,777	65 „
22. V. 12	4172	148,95	182,33	2,36	2,89	0,817	63 „
25. V. 12	4336	157,8	192,5	2,54	3,10	0,819	62 „
27. V. 12	4301	141,5	181,9	2,28	2,93	0,777	62 „

Die angeführten Werte stimmen untereinander recht gut überein; O_2-Verbrauch pro Kilogramm Körpergewicht und Minute schwankt

*) Herrn Dr. Erdheim spreche ich für den mir in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellten histologischen Befund meinen ergebensten Dank aus.



zwischen 2,81 und 3,10 ccm, wobei zu bemerken ist, daß die meisten Werte unter 3 liegen. Auch die CO_2-Werte stimmen untereinander; ein einziges Mal wurde ein Wert von 2,54 ccm gefunden, doch erklärt sich dieser relativ hohe Wert aus dem Umstande, daß die Patientin an diesem Tage etwas unruhig war. Die Atemvolumina waren meist über 4000 ccm, zweimal unter 4000. Der resp. Quotient schwankte zwischen 0,725 und 0,819.

Als Durchschnittswert resultieren folgende Zahlen:

CO_2 in ccm	O_2 in ccm	Pro kg u. Min.	
		CO_2	O_2
145,16	186,71	2,29	2,94

Nimmt man als Normalwerte diejenigen, die Magnus Levy und Falk angeben (für Frauen von 156 bis 167 cm, durchschnittliches Körpergewicht 61,7 kg, Alter 21—28 Jahre: 3,79 ccm O_2-Verbrauch und 3,05 ccm CO_2-Ausscheidung pro Kilogramm Körpergewicht und Minute)*), so findet man, **daß in diesem Falle eine bedeutende Herabsetzung des Grundumsatzes bestand. Dieselbe betrug für CO_2-Ausscheidung ca. 27%, für den O_2-Verbrauch ca. 23%.**

Von Noorden hebt in seiner Monographie „Die Fettsucht" bei Besprechung der Dystrophia adiposogenitalis als differentialdiagnostisches Merkmal gegenüber der Akromegalie die bei ersterer „vielleicht" bestehende Herabsetzung des Grundumsatzes hervor. Wie die Untersuchungen dieses Falles zeigen, scheint dies tatsächlich bei manchen Fällen vorzukommen, wenn es auch zweifellos andere Fälle gibt — wie die beiden von von Noorden —, welche diese Veränderung des Gaswechsels nicht aufwiesen. Zur Deutung dieses bemerkenswerten Befundes wäre folgendes zu sagen: Aschner[6]) hat in einer jüngst erschienenen Arbeit über die „Funktion der Hypophyse" darauf hingewiesen, daß bei experimentellen Verletzungen der Zwischenhirngegend Veränderungen erzeugt werden können, die denen bei Hypophysenerkrankungen gleichkommen. Insbesondere für die nach Abschluß des Wachstums zur Beobachtung gelangende Dystrophia adiposogenitalis scheint dies sicherzustehen, da totale Hypophysenexstirpation am erwachsenen Tiere nach den Angaben von Aschner weder hochgradige Fettsucht, noch auch bemerkenswerte Veränderungen am Genitale erzeugt. Aschner schließt sich daher der Erdheimschen Theorie an, die in Schädigungen der Regio hypothalamica — durch Druck seitens eines Tumors oder durch andere Momente — die Hauptursache für die Veränderungen bei Hypophysentumoren sieht. Die bei Akromegalie und Dystrophia adiposo genitalis manchmal erzielten günstigen operativen Resultate führt Aschner zum Teil auf Druckentlastung der Zwischen-

*) Zitiert nach Salomon.



hirngegend zurück. — Der von B. Fischer vertretenen Ansicht, daß Schädigungen des Hinterlappens der Hypophyse die Ursache für die Dystrophia adiposogenitalis abgeben, tritt Aschner auf Grund eigner Versuche entgegen. In einer jüngst erschienenen Mitteilung berichtete nämlich Aschner[7]) über das Ergebnis von Versuchen, bei denen er mit Schonung der Hypophyse die Hypothalamusgegend beim Hunde experimentell verletzte und starke Glykosurie sowie Genitalstörungen beobachten konnte.

In dem vorliegenden Falle handelt es sich um einen Hypophysengangtumor bei vollkommen normaler Hypophyse. Die Adipositas und Genitalstörungen, sowie auch die Sehstörungen, der röntgenologische Befund der Sella turcica, endlich auch noch die geringgradige Polyurie ließen intra vitam die Diagnose „Hypophysentumor“ rechtfertigen. Die vorgenommene Untersuchung des Gaswechsels führte zu dem oben besprochenen Resultat. Es wäre möglich, daß diese Störung zum großen Teil auf innersekretorische Veränderungen der anatomisch normalen Hypophyse beruht. Mit Rücksicht auf die von Aschner bei Verletzungen der Regio hypothalamica beobachteten Veränderungen wäre es auch denkbar, daß diese Herabsetzung des Grundumsatzes **weniger auf den Hypophysengangtumor selbst, als vielmehr auf die Schädigungen der Zwischenhirngegend zu beziehen ist.**

Aufgabe weiterer Forschung wird es sein, Untersuchungen in dieser Richtung anzustellen. Vielleicht wäre es möglich, neue Gesichtspunkte für die Beurteilung der Frage zu bekommen, welche Symptome bei Hypophysenerkrankungen auf die Hypophyse selbst und welche auf die Veränderungen der Umgebung der Hypophyse zu beziehen sind. In einer demnächst mit Falta erscheinenden Arbeit soll auf die Beziehungen der Hypophyse zum Grundumsatz noch näher eingegangen werden*).

Noch einige Worte zur Operabilität des vorliegenden Falles. — Die Operation war zur Zeit der Respirationsversuche indiziert und hätte vielleicht die Patientin retten können. Die rasch zunehmende Verschlimmerung im Allgemeinbefinden wie die aufgetretenen psychischen Störungen ließen uns an dem Erfolg der Operation zweifeln**); — es wäre zu empfehlen, künftig bei ähnlichen Fällen operativ vorzugehen, um so — wenn schon eine operative Entfernung des Tumors unmöglich ist — wenigstens eine Druckentlastung an der Gehirnbasis zu bewirken. Sollte letzteres gelingen, so wäre es sehr interessant, nachzusehen, wie sich der Gaswechsel nach der Operation verhält. Vielleicht wäre es dann möglich, in manchen Fällen den sicheren Nachweis zu

*) Siehe auch Kongr. f. inn. Medizin 1912.

**) Außerdem war die Diagnose nicht so gesichert, um einen so komplizierten operativen Eingriff zu rechtfertigen.



erbringen, daß die vor der Operation bestandene Herabsetzung des Grundumsatzes nach der Operation nicht mehr nachgewiesen werden kann.

Zusammenfassung: In einem Falle von Hypophysengangtumor wurde eine beträchtliche Herabsetzung des Grundumsatzes mehrmals beobachtet; diese kann im vorliegenden Falle nicht auf die Hypophyse selbst, sondern vielmehr auf Schädigungen der Zwischenhirnsubstanz zurückgeführt werden.

Zum Schlusse möchte ich nicht versäumen, auch an dieser Stelle Herrn Dozenten Dr. O. Porges für die liebenswürdige Überlassung des Falles sowie für die Anregung bei der Ausführung der Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

1. A. Magnus-Levy, Untersuchungen bei verschiedenen Krankheiten über den Energiehaushalt im Ruhezustand. Zeitschr. f. klin. Med. **60**, S. 194. 1906.
2. W. Salomon, Gaswechseluntersuchungen bei Morbus Basedowii und Akromegalie. Berl. klin. Wochenschr. Juni 1904.
3. v. Noorden, Die Fettsucht. S. 130. 1910.
4. Aschner u. Porges, Üb. d. Respirationsstoffwechsel hypophysipriver Tiere. Biochem. Zeitschr. **39**. 1912.
5. G. Benedict u. John Homans, The metabolism of the hypophysectomized dog. The Journ. of Medical Research **25**, Nr. 3. 1912.
6. Aschner, Funktion der Hypophyse. Archiv f. d. ges. Physiol. **146**. 1912.
7. — Zur Physiologie d. Zwischenharnes. Wiener klin. Wochenschr. Juli 1912.



Über experimentelle Eosinophilie nach parenteraler Zufuhr verschiedener Eiweißstoffe.

Von

H. Ahl und **A. Schittenhelm.**

(Aus der medizinischen Klinik der Universität Erlangen [Geh. Rat Prof. Dr. Penzoldt]. — Ambulatorium: Prof. Dr. A. Schittenhelm.)

Das Vorkommen einer teils lokalen, teils allgemeinen Eosinophilie bei gewissen Erkrankungen ist schon lange bekannt. Dahin gehört die postinfektiöse Eosinophilie, die Eosinophilie beim Asthma bronchiale, bei der Trichinosis, bei gewissen Darmerkrankungen, bei einer Reihe von Hautaffektionen, z. B. der Urticaria, bei Serumexanthem, bei der Scabies u. a. In jüngster Zeit sind diese verschiedenartigen Zustände unter einen gemeinsamen Gesichtspunkt gebracht worden, seitdem durch die schönen Arbeiten von Schlecht das Auftreten einer allgemeinen und lokalen Eosinophilie bei der Anaphylaxie des Meerschweinchens aufgedeckt wurde.

Schlecht zeigte, daß die eosinophilen Zellen im anaphylaktischen Versuch ein einheitliches bei jedem Versuch wiederkehrendes Verhalten seien. Unmittelbar nach der Reinjektion erfolgten, solange die Erscheinungen des Shocks anhielten, entweder keine wesentlichen Veränderungen in der Zahl der Eosinophilen oder in einigen Fällen schon eine halbe bis eine Stunde nach der Injektion eine beginnende Vermehrung dieser Zellen. Sobald und während das Tier sich einigermaßen von den Erscheinungen des Shocks erholte, setzte in allen Versuchen eine gleichsinnige enorme Zunahme der eosinophilen Zellen ein, die in den nächsten Stunden und Tagen allmählich zu teils sehr hohen Werten anstieg. Die Eosinophilie blieb ein bis mehrere Tage stehen und sank dann rasch ab. Eine später erfolgte nochmalige Reinjektion hatte, ohne jede anaphylaktische Erscheinung auszulösen, einen sofortigen erneuten Anstieg der Eosinophilen zur Folge.

Besonders interessant war die Auffindung einer lokalen Eosinophilie beim anaphylaktischen Meerschweinchen. Schlecht konnte nachweisen, daß Meerschweinchen, welche den Shock überstehen, in ihren Lungen und in der Umgebung der Bronchien eine hochgradige Eosinophilie zeigen. Diese Befunde sind inzwischen von verschiedenen Seiten bestätigt worden.

Schlecht hat den Einfluß einer Reihe von Substanzen auf das Blutbild untersucht, die er fortlaufend Meerschweinchen parenteral in-



jizierte. Während sich auf Rinderserum, Eiereiweiß, Serumalbumin, Serumglobulin, Hemialbumose, Fibrin und Pepton eine Eosinophilie des Blutes einstellte, blieb dieselbe aus nach Injektionen von Aminosäuren, Kohlehydraten und Fetten.

Nach all diesen Untersuchungen sieht Schlecht in der Eosinophilie den Ausdruck einer Reaktion des Körpers gegen die durch Zufuhr artfremden oder auch bei abnormem Zerfall arteigenen Eiweißes sich bildenden toxischen Abbauprodukte.

Die experimentellen Feststellungen von Schlecht gelten zunächst nur für das Meerschweinchen, wenigstens liegen ausgedehnte Untersuchungen an anderen Tierarten nicht vor. Aus Versuchen von Schittenhelm, Weichardt und Grißhammer über das Blutbild der anaphylaktischen Hunde geht jedenfalls hervor, daß bei diesem Tier die Eosinophilie des Blutes im Anschluß an den anaphylaktischen Versuch nicht so regelmäßig und so prompt auftritt wie beim Meerschweinchen.

Auch von den vorliegenden Versuchen wurde einer am Hunde durchgeführt. Es handelte sich um eine Reinjektion mit Globin. Das Tier bekam, wie aus der Tabelle I ohne weiteres ersichtlich ist, eine recht beträchtliche Eosinophilie, bei der die Werte von 2,7 auf 19,6 anstiegen. Dabei ist zu bemerken, daß die Verschiebung des Blutbildes erst bei der zweiten Injektion auftrat, während die erste Injektion wohl eine beträchtliche Vermehrung der Leukocyten, nicht aber eine solche der eosinophilen Zellen hervorruft.

Tabelle I.
Hund, Dackel. Anaphylaxieversuch mit Globin aus Pferdeblut.

Datum	Weiße Blutkörperchen	Neutrophile Leukocyten	Eosinophile Leukocyten	Mastzellen	Lymphocyten	Gr. Mononucleäre	Bemerkung
21. III. 11h	9 100	77,4	2,7	—	17,9	2,0	1 g Globin intravenös
21. III. 2h	7 600	79,5	2,5	—	16,8	1,2	in Ohrvene injiziert.
21. III. 5h	16 220	86,1	2,3	—	9,4	2,2	
22. III. 11h	16 450	87,3	2,5	0,5	4,5	5,2	
22. III. 6h	12 800	85,5	1,5	1,3	7,6	4,1	
23. III.	10 200	75,8	2,3	1,0	17,4	3,5	
13. IV.	—	77,1	1,8	—	17,8	3,3	0,5 g Globin intra-
14. IV.	22 050	80,5	3,1	—	14,1	2,3	venös in Ohrvene in-
15. IV.	21 200	61,2	**19,6**	—	16,1	3,1	jiziert. 9 kern. r. Blk.
16. IV.	19 200	60,1	**13,0**	—	23,2	3,7	3 „ „ „
17. IV.	18 100	56,0	**14,2**	0,3	24,1	5,4	2 „ „ „
18. IV.	18 400	61,2	**16,3**	0,6	19,8	2,1	6 „ „ „
19. IV.	16 200	59,0	**12,1**	0,6	27,1	1,2	3 „ „ „
20. IV.	16 000	66,6	**8,0**	0,3	21,0	4,1	4 „ „ „
21. IV.	13 200	69,7	5,3	—	24,5	0,5	2 „ „ „
22. IV.	12 100	70,6	2,1	—	26,3	1,0	3 „ „ „



Zur Tabelle I. Der Hund hat sofort nach der Injektion stark diarrhöischen Stuhl und Dyspnöe. Er verweigert den ganzen Tag jede Nahrungsaufnahme; am Abend des 21. III. und am Morgen des 22. hat er starkes Erbrechen galleähnlicher Massen. Die Temperaturen waren: vor der Injektion 37,8, nach derselben 38,2, nach 3 Stunden 40,4, nach 4 Stunden 39,2. Nach der Reinjektion am 23. IV. ist das Tier sofort sehr unruhig, die Augen treten stärker hervor und es hat sehr starke Dyspnöe. Der Hund macht einen somnolenten Eindruck, er kann nicht mehr stehen, künstlich auf die Beine gestellt, fällt er sofort wieder um. 5 Minuten nach der Reinjektion erbricht er zum erstenmal, nach weiteren 5 Minuten hat er diarrhöischen Stuhlgang mit zahlreichen Schleimbeimengungen, aber ohne Blut, kurz darauf tritt nochmaliges Erbrechen ein. Vor der Reinjektion ist die Temperatur leider nicht gemessen worden, nach derselben betrug sie 38,1, nach einer Stunde 39,2.

Mit diesem Versuch ist zweifellos erwiesen, daß auch der Hund mit einer beträchtlichen Eosinophilie genau wie das Meerschweinchen im anaphylaktischen Stadium reagieren kann. Diese Beobachtung liefert eine Ergänzung zu einem Versuche von Schlecht, in dem er zeigt, daß fortlaufende Injektionen von Rinderblutserum nach ca. 8 Tagen einen beträchtlichen Anstieg der eosinophilen Zellen bedingen.

Die Anaphylaxie resp. Erscheinungen ähnlicher Art werden durch die verschiedensten Substanzen hervorgerufen, welche der Gruppe der Eiweißkörper entstammen. Wenn man von der Ansicht ausgeht, daß es bei der Anaphylaxie zu einer Aufspaltung der Eiweißkörper an aphysiologischen Orten kommt und daß deren Krankheitserscheinungen durch die dabei auftretenden Abbauprodukte des Eiweißes herbeigeführt werden, so drängt sich die Frage auf, welche Stufe des Eiweißabbaues die wesentliche ätiologische Rolle dabei spielt. Es galt daher zunächst, ganz bestimmte Eiweißkörper und Eiweißspaltprodukte herzustellen, von denen womöglich die genaue Zusammensetzung zu übersehen war, und deren charakteristische Wirkungen auf den Tierorganismus zu studieren. Die Untersuchungen von Schittenhelm und Weichardt über die biologische Wirkung bestimmter parenteral einverleibter Eiweißspaltprodukte bilden den Anfang solcher Versuche. Bei der großen Fülle verschiedenartiger Abbauprodukte, welche bei der Aufspaltung der so kompliziert und different gebauten Eiweißkörper entstehen können und müssen, war es von vornherein sehr wahrscheinlich, daß ihre Wirkungen zwar in vielen Punkten gemeinsame sind, daß aber doch Unterschiede gefunden würden, indem einzelne Symptome von diesen, andere von jenen Spaltprodukten hervorgerufen würden. Die Versuche von Schittenhelm und Weichardt ergaben bereits allerhand Differenzen.

Diese Überlegungen gelten auch für das Symptom der Eosinophilie. Es war daher notwendig, einmal systematisch verschiedene Eiweißkörper und ihre definierbaren Abbauprodukte auf ihr Vermögen, eine

Eosinophilie zu erzeugen, hin zu untersuchen. Die folgenden Untersuchungen beschäftigen sich mit diesen Fragen. Bei der Sicherheit, mit welcher gerade das Meerschweinchen im Experiment mit Eosinophilie reagieren kann, war es gegeben, die Versuche an diesem Tiere durchzuführen. Selbstverständlich ist es äußerst wünschenswert, daß auch andere Tierarten vergleichend herangezogen werden, und wir haben ja bereits einen Beitrag hierzu oben geliefert.

Die zu den Versuchen verwandten Meerschweinchen entstammen alle unserer eigenen Zucht, waren also durchaus einheitlich. Durch eine Reihe von Versuchen wurden zunächst die Mittelwerte für das normale Blut festgestellt.

Tabelle II.
Normales Meerschweinchenblut.

	Weiße Blutkörperchen	Neutrophile Leukocyten	Eosinophile Leukocyten	Mastzellen	Lymphocyten	Große Mononucleäre und Übergangsformen
Meerschw. 1	8 900	42,0	2,0	0,3	48,5	7,2
Meerschw. 2	13 350	50,2	1,2	1,0	44,6	3,0
Meerschw. 3	11 200	32,0	1,0	1,2	60,3	5,5
Meerschw. 4	10 100	29,1	2,5	1,0	65,1	2,3
Meerschw. 5	8 120	32,3	2,0	1,3	54,4	10,0
Meerschw. 6	13 100	54,7	1,0	—	38,3	6,0
Meerschw. 7	12 840	19,6	2,1	—	74,3	9,0
Meerschw. 8	12 700	49,0	0,5	0,3	46,6	3,6
Meerschw. 9	12 000	12,4	2,3	0,3	80,0	5,0
Meerschw. 10	10 400	19,0	0,6	1,2	70,2	9,0

Die Untersuchungen des Blutes erstrecken sich zunächst auf die Zahl der Leukocyten. Die Blutausstriche wurden nach May-Grünwald allein oder nach Angaben Pappenheims mit der Giemsafärbung kombiniert untersucht. Es wurden dann die einzelnen Blutelemente wie üblich ausgezählt.

Die Rubrizierung der einzelnen Zellarten geschah der Zweckmäßigkeit halber nach ähnlichen Prinzipien wie sie auch Schlecht angegeben hatte. Auch uns gelang es, ohne weiteres eosinophile Zellen von den spezial granulierenden leicht zu unterscheiden. Bei Bezançon-Labbé findet sich eine Angabe über Untersuchungen von Kurloff über ungranulierte Zellen mit Vakuolen. Sie sollen den Übergang zwischen den großen Mononucleären und Polynucleären bilden. In ihrem Protoplasma führen sie eine abgerundete Vakuole, welche sich färbt wie der Zellkern, allmählich anschwillt und schließlich ausgestoßen wird. Diese Zellen sind nach Kurloff dem Meerschweinchen eigentümlich und ihre Zahl beträgt 15—20 vom Hundert. Auch wir sahen diese Art von Zellen besonders in erheblicher Anzahl, wenn infolge

der Injektion das Blutbild sich bereits charakteristisch veränderte. Wir haben sie jedoch nicht besonders aufgeführt, sondern den großen Mononucleären zugezählt.

Die normalen Werte des Meerschweinchenblutes finden sich in der Tabelle II.

In den folgenden Versuchen bestätigen wir zunächst die Angaben von Schlecht, indem wir auf fortlaufende Injektionen von Eiereiweiß und Fibrin Eosinophilien bekamen. Dabei ist allerdings zu bemerken, daß die Reaktion eine verschieden starke war und daß das Fibrin die intensivste Reaktion auslöste.

Tabelle III.
Meerschweinchen 21 injiziert mit Eiereiweiß.

Datum	Weiße Blutkörperchen	Neutrophile Leukocyten	Eosinophile Leukocyten	Mastzellen	Lymphocyten	Gr. Mononucleäre u. Übergangsformen	Bemerkungen
25. III. 10h	12 000	12,5	0,2	—	77	10,3	5 ccm Eiereiweiß
25. III. 6h	13 200	16,0	0,3	—	67,2	16,5	täglich injiziert.
26. III.	15 800	30,1	0,3	0,6	53,0	10,0	
27. III.	12 320	26,3	0,6	0,6	62,4	10,1	
28. III.	10 700	17,0	0,5	0,3	74,5	7,7	
29. III.	13 550	26,5	0,6	1,0	57,4	14,5	
30. III.	14 200	31,1	1,0	0,6	54,0	13,3	
31. III.	—	32,3	2,6	0,3	58,5	6,3	
1. IV.	16 710	38,4	0,3	0,6	54,4	6,3	
2. IV.	**16 800**	42,3	1,0	1,0	50,0	5,7	
3. IV.	13 600	30,7	1,4	1,3	60,0	6,6	
4. IV.	—	49,0	2,0	2,7	42,7	3,6	
5. IV.	16 650	30,0	3,2	3,4	59,6	3,8	
6. IV.	—	39,2	**6,0**	1,0	45,8	8,0	
8. IV.	—	42,0	4,3	2,6	46,1	5,0	
9. IV.	—	49,1	**6,0**	**5,1**	37,8	2,0	5 kernh. r. Blk.
10. IV.	—	45,3	5,2	3,0	44,5	2,0	4 „ „ „
12. IV.	—	45,0	**8,0**	2,0	40,0	5,0	2 „ „ „
13. IV.	**18 600**	43,1	**6,2**	0,3	40,0	10,4	bei 300 ausgezählten
16. IV.	**17 200**	41,5	3,0	1,5	51,5	2,5	weißen Blk.
19. IV.	—	39,7	3,2	2,0	50,0	5,1	
23. IV.	**19 700**	47,0	3,1	**4,5**	39,4	6,0	

Zur Tabelle III. Das Tier vertrug in der ersten Zeit die Injektion sehr gut. Nach 14 Tagen machte es einen krankhaften Eindruck. Am 9. IV. glaubten wir, daß das Tier vor dem Exitus stehe. Die Atmung war oberflächlich, die Sensibilität herabgesetzt. Im Blutbild sahen wir eine kleine Steigerung der polymorphkernigen Leukocyten sowie der Mastzellen. Auch traten zum erstenmal 5 kernhaltige rote Blutkörperchen bei 300 ausgezählten weißen Blutkörperchen auf. Nach einiger Zeit erholte es sich wieder und bot am Ende des Versuches das Bild eines normalen Tieres.



Tabelle IV.
Meerschweinchen 17 injiziert mit Fibrin.

Datum	Weiße Blutkörperchen	Neutrophile Leukocyten	Eosinophile Leukocyten	Mastzellen	Lymphocyten	Gr. Mononucleäre u. Übergangsformen	Gewicht	Bemerkungen
28. IV.	—	—	—	—	—	—	409	0,04 g
29. IV.	18 200	45,2	1,3	1,5	46,0	6,0	399	0,04 g
30. IV.	—	—	—	—	—	—	402	0,04 g
1. V.	12 250	27,0	1,0	1,0	60,0	11,0	407	0,04 g
2. V.	—	—	—	—	—	—	405	
3. V.	11 300	26,0	4,4	0,6	59,6	9,4	401	0,08 g
4. V.	12 900	36,5	**7,2**	3,0	46,0	7,3	395	0,08 g
5. V.	—	—	—	—	—	—	390	0,08 g
6. V.	11 220	31,2	**7,2**	2,4	47,1	12,1	387	0,08 g
7. V.	—	—	—	—	—	—	397	
8. V.	10 300	29,2	**7,5**	2,3	51,0	10,0	395	0,12 g
9. V.	—	33,g	**9,0**	**5,4**	46,1	6,2	387	0,08 g
10. V.	—	—	—	—		—	402	0,08 g
11. V.	**14 200**	42,0	5,2	2,3	44,5	6,0	373	0,08 g
12. V.	—	—	—	—	—	s s	371	0,08 g
13. V.	—	—	—	—	—	—	376	
14. V.	—	—	—	—	—	—	362	
15. V.	12 300	40,0	5,0	4,2	41,4	9,4	348	0,12 g
16. V.	—	—	—	—	—	—	352	0,12 g
17. V.	13 710	43,2	**7,3**	3,3	40,0	6,2	355	0,12 g
18. V.	—	—	—	—	—	—	359	0,12 g
19. V.	**14 730**	45,0	**8,1**	2,4	40,1	4,4	340	0,12 g
20. V.	—	—	—	—	—	—	344	0,16 g
21. V.	**15 290**	50,1	**7,4**	2,4	32,1	8,0	354	0,16 g
22. V.	—	—	—	—	—	—	350	
23. V.	—	—	—	—	—	—	352	
24. V.	13 200	45,4	**7,4**	4,6	30,3	12,7	346	0,16 g

Zur Tabelle IV. Zur Herstellung der Fibrinlösung ist folgendes zu bemerken Wir wuschen die Fibrinflocken, die in einer Glycerinlösung aufgehoben wurden, mit Wasser aus, nutschten die Waschflüssigkeit ab und trockneten die Substanz, im Exsiccator 3 Tage lang. Dann verrieben wir 2 g hiervon in einer Reibschale und lösten die Masse durch Zusatz von $^1/_{10}$ n-Kalilauge unter Erhitzen auf. Wir verdünnten dann mit destilliertem Wasser und neutralisierten die Flüssigkeit. Das 1. Meerschweinchen (17a), dem wir Fibrin injizierten, starb am dritten Injektionstage. Die Sektion ergab keinen makroskopischen sichtbaren Anhaltspunkt. Auch das Blutbild, das kurz vor dem Exitus angefertigt wurde, zeigte normale Verhältnisse. Trotzdem ist es fraglich, ob das Tier an der Giftwirkung des Fibrins zugrunde ging. Denn ein weiteres mit Fibrin behandeltes Meerschweinchen Nr. 17 (siehe Tabelle) vertrug die Injektion verhältnismäßig gut. Auch waren die Gewichtsabnahmen bei diesem nicht sehr beträchtlich.

In den weiteren Versuchen beschäftigten wir uns mit dem Einfluß der zusammengesetzten Eiweißkörper. Wir untersuchten die Wirkung des ganzen Komplexes und seiner einzelnen Komponenten.



Wir nahmen zunächst das Hämoglobin und dessen eiweißartigen Paarling, das Globin. Mit dem Hämoglobin konnte eine ziemlich beträchtliche Zunahme der eosinophilen Zellen hervorgerufen werden, so daß ihre Zahl von 2,8 auf 7,2% anstieg. Auch mit dem Globin konnten intensive Eosinophilien hervorgerufen werden, welche in ihrer Höhe denen der Hämoglobininjektionen gleichkommen. Im übrigen reagierten die Tiere mit einer Steigerung der Gesamtzahl der Leukocyten und auch die Mastzellen zeigten stets eine entschiedene Vermehrung. Dieser gleichzeitige Anstieg der Eosinophilen und der Mastzellen ist auch von Schlecht beobachtet, und es ist nicht uninteressant, daß von Klausner und Kreibig, von Schuh und Pültz bei einer Reihe von Hautaffektionen das gleichzeitige vermehrte Vorhandensein von eosinophilen Zellen und Mastzellen beobachtet wurde.

Tabelle V.

Meerschweinchen 26 injiziert mit Hämoglobin aus Pferdeblut.

Datum	Weiße Blutkörperchen	Neutrophile Leukocyten	Eosinophile Leukocyten	Mastzellen	Lymphocyten	Gr. Mononucleäre u. Übergangsformen	Gewicht	Bemerkungen
10. VII.	—	—	—	—	—	—	565	0,02 g
11. VII.	16 400	35,0	2,8	0,2	59,0	3,0	509	0,01 g
12. VII.	—	—	—	—	—	—	493	0,02 g
13. VII.	13 250	31,1	2,5	0,3	60,9	5,2	474	0,02 g
14. VII.	—	—	—	—	—	—	492	0,02 g
15. VII.	—	—	—	—	—	—	484	0,02 g
16. VII.	11 700	26,0	5,0	1,3	60,2	7,5	486	0,02 g
17. VII.	—	—	—	—	—	—	469	0,02 g
18. VII.	12 300	25,8	5,6	2,0	62,4	4,2	465	0,02 g
19. VII.	—	—	—	—	—	—	454	0,02 g
20. VII.	15 310	29,3	6,1	4,2	55,1	5,3	450	0,02 g
21. VII.	—	—	—	—	—	—	448	0,02 g
22. VII.	17 370	50,3	7,2	3,0	37,5	2,0	458	0,02 g
23. VII.	—	—	—	—	—	—	457	0,02 g
24. VII.	13 600	40,0	5,7	3,1	45,0	6,2	468	0,02 g
25. VII.	—	—	—	—	—	—	459	0,03 g
26. VII.	15 750	45,3	4,2	3,0	38,2	9,3	470	0,03 g
27. VII.	—	—	—	—	—	—	466	0,04 g
28. VII.	15 300	41,0	4,8	3,6	44,2	6,3	462	0,04 g

Zur Tabelle V. Das Hämoglobin lösten wir durch Zusatz verdünnter Na_2CO_3, ohne zu erhitzen. Die Injektionen wurden gut vertragen, und das Tier zeigte keine abnorme Veränderung. Die Gewichtsverluste waren in den ersten Tagen sehr stark. Nach 14 Tagen hingegen wechselten größere Gewichtsabnahmen mit kleineren Zunahmen ab.

Tabelle VI.

Meerschweinchen 12. Injiziert mit Globin aus Pferdeblut.

Datum	Weiße Blutkörperchen	Neutrophile Leukocyten	Eosinophile Leukocyten	Mastzellen	Lymphocyten	Gr. Mononucleäre u. Übergangsformen	Gewicht	Bemerkungen
25. III.	10 400	12,0	1,0	—	77,0	10,0	426	injiziert täglich mit 0,01 g
25. III. 5h	13 200	19,0	1,2	—	70,6	9,2	382	
26. III.	15 000	20,0	1,0	—	67,4	11,6	340	
27. III.	12 200	19,2	1,6	0,6	65,6	13,0	320	
28. III.	9 050	18,2	1,3	—	65,5	15,0	328	
29. III.	12 200	19,4	1,3	0,3	66,0	13,0	338	
30. III.	—	21,2	1,6	1,2	68,0	8,0	340	
31. III.	13 740	23,2	1,0	1,7	67,1	7,0	349	
1. IV.	15 600	26,0	0,6	3,0	65,4	5,0	335	
2. IV.	**16 800**	27,3	0,9	**3,5**	63,1	5,2	339	
3. IV.	14 450	24,0	1,3	2,0	65,3	7,4	332	
4. IV.	14 800	25,0	1,0	2,0	66,0	6,0	335	
5. IV.	—	50,0	**5,2**	2,0	39,8	3,0	322	
6. IV.	—	44,1	**6,7**	3,1	44,1	2,0	325	
7. IV.	—	—	—	—	—	—	322	
8. IV.	—	45,0	**5,1**	2,5	42,1	5,3	313	
9. IV.	—	—	—	—	—	—	322	
10. IV.	—	47,0	4,6	3,3	42,0	3,1	316	
11. IV.	—	—	—	—	—	—	312	
12. IV.	—	51,3	4,0	3,0	29,0	2,7	293	
13. IV.	—	55,0	4,2	2,0	36,6	2,2		Exitus infolge
16. IV.								Absceßbildung.

Tabelle VII.

Meerschweinchen 24. Injiziert mit Globin aus Hundeblut.

Datum	Weiße Blutkörperchen	Neutrophile Leukocyten	Eosinophile Leukocyten	Mastzellen	Lymphocyten	Gr. Mononucleäre u. Übergangsformen	Gewicht	Bemerkungen
11. VI.	—	—	—	—	—	—	337	0,02 g tägl. injiziert
12. VI.	7 400	54,0	1,6	0,3	40,0	4,1	304	
13. VI.	—	—	—	—	—	—	300	
14. VI.	—	—	—	—	—	—	309	
15. VI.	**18 720**	63,2	2,0	3,5	22,3	9,1	305	
16. VI.	—	—	—	—	—	—	302	
17. VI.	15 200	59,3	2,1	**4,4**	27,2	7,0	297	
18. VI.	—	—	—	—	—	—	289	
19. VI.	12 300	56,1	**6,0**	3,2	23,4	11,3	274	
20. VI.	—	—	—	—	—	—	291	
21. VI.	**19 900**	60,5	**7,1**	2,4	20,0	10,0	285	
22. VI.	—	—	—	—	—	—	296	
23. VI.	17 350	59,3	**7,6**	3,2	22,2	7,7	272	
24. VI.	15 510	54,0	3,2	3,5	30,2	9,1	264	

Zur Tabelle VI und VII. Das Globin, sowohl das aus Pferdeblut (Meerschweinchen 12), als auch das aus Hundeblut (Meerschweinchen 23 und 24) hergestellte, brachten wir in einer Reibschale durch Zusatz von destilliertem Wasser und einigen Tropfen Eisessig zur Lösung und verdünnten dann, so daß wir eine 0,4 proz. Lösung zur Injektion hatten. Zur Neutralisation bedienten wir uns einer $^1/_{10}$ n-NaOH. Die Giftigkeit des Globins bewies uns der sehr bald nach den ersten Injektionen auftretende Exitus zweier Tiere, sowie die starke Abmagerung, die bei den Versuchstieren regelmäßig in den ersten Tagen auftrat. Das Meerschweinchen 24 starb 2 Tage nach Abschluß des Versuches an allgemeiner Entkräftung.

Wir haben ferner einen Anaphylaxieversuch mit Globin an Meerschweinchen, welcher analog dem Anaphylaxieversuch mit Globin beim Hunde in den Tagen nach der Reinjektion ein recht beträchtliches Ansteigen der eosinophilen Zellen zeigt. Ihre Zahl geht höher hinauf wie bei den fortlaufenden Injektionen und erreicht am dritten Tage 11%.

Tabelle VIII.

Meerschw. 23. Anaphylaxieversuch mit Globin aus Hundeblut.

Datum	Weiße Blutkörperchen	Neutrophile Leukocyten	Eosinophile Leukocyten	Mastzellen	Lymphocyten	Gr. Mononucleäre u. Übergangsformen	Bemerkungen
22. V.	11 300	12,2	2,1	0,6	77,8	7,3	0,02 g injiziert
23. V.	15 100	23,1	1,8	1,0	65,0	9,1	
13. VI.	—	—	—	—	—	—	0,01 g intravenös reinjiziert
14. VI.	12 300	29,3	9,2	1,0	53,6	6,9	
15. VI.	20 200	35,2	11,0	2,2	41,3	10,3	
16. VI.	19 370	32,1	8,5	1,2	50,2	8,0	

Zur Tabelle VIII. Meerschweinchen 23 bekam nach der Reinjektion deutliche Zeichen der Anaphylaxie. Die Temperatur betrug vor derselben 38,2, kurz nachher 37,3, 10 Minuten nach der Reinjektion 37,7 und nach einer Stunde 38,9. Das Tier hatte starke Dyspnoe und war etwas somnolent. Diarrhöische Stühle mit blutigen Beimengungen wurden hingegen keine gesehen.

Als zweiten Repräsentanten aus der Gruppe der zusammengesetzten Eiweißkörper untersuchten wir die Eiweißnucleinsäureverbindung des Zellkerns der Thymus. Das Nucleoproteid ergab bei fortlaufenden Injektionen eine erhebliche Vermehrung der Gesamtleukocyten, sowie eine sehr hohe Vermehrung der eosinophilen Zellen, welche von 1% auf 15,6% sich erhoben. Das Histon hatte eine analoge Wirkung. Bei diesem Tiere stiegen auch die Mastzellen und ihre Zahl erreichte am Tage vor dem Exitus die auffallende Höhe von 14,1%. Zwei Versuche mit Nucleinsäure zeigen, daß diese zwar gleichfalls einen steigernden Einfluß auf die Gesamtleukocytenzahl und die Mastzellen, aber nicht den geringsten Einfluß auf die Zahl der Eosinophilen ausübt. Es ist also auch bei dem Kerneiweißkörper nur die Eiweißkomponente die Ursache für die Entstehung der Eosinophilie.

Tabelle IX.
Meerschweinchen 25. Injiziert mit Nucleoproteid.

Datum	Weiße Blutkörperchen	Neutrophile Leukocyten	Eosinophile Leukocyten	Mastzellen	Lymphocyten	Gr. Mononucleäre u. Übergangsformen	Gewicht	Bemerkungen
26. VI.	—	—	—	—	—	—	449	0,02 g tägl. injiziert
27. VI.	16 100	63,5	1,0	2,0	29,3	4,2	446	
28. VI.	—	—	—	—	—	—	425	
29. VI.	14 970	52,0	2,1	3,1	35,3	7,5	432	
30. VI.	—	—	—	—	—	—	438	
1. VII.	—	—	—	—	—	—	433	
2. VII.	15 200	56,5	8,2	1,3	23,0	11,0	428	
3. VII.	—	—	—	—	—	—	405	
4. VII.	18 320	58,0	12,0	1,6	20,0	8,2	387	
5. VII.	—	—	—	—	—	—	382	
6. VII.	18 970	56,2	15,6	1,2	18,9	8,1	435	
7. VII.	—	—	—	—	—	—	428	
8. VII.	14 920	57,0	9,2	2,4	22,0	9,4	422	

Tabelle X.
Meerschweinchen 20. Injiziert mit Histon.

Datum	Weiße Blutkörperchen	Neutrophile Leukocyten	Eosinophile Leukocyten	Mastzellen	Lymphocyten	Gr. Mononucleäre u. Übergangsformen	Gewicht	Bemerkungen
20. V.	—	—	—	—	—	—	378	0,01 g
21. V.		—	—	—	—	—	377	0,01 g
22. V.	22 250	41,2	3,0	—	46,5	9,3	369	0,02 g
23. V.	—	—	—	—	—	—	359	0,02 g
24. V.	14 700	28,2	2,9	0,6	57,1	11,2	381	0,02 g
25. V.	—	—	—	—	—	—	376	0,02 g
26. V.	17 220	34,0	3,1	1,8	55,1	6,0	370	nicht injiziert
27. V.	—	—	—	—	—	—	368	0,02 g
28. V.	—	33,4	5,0	1,2	53,2	7,4	345	0,02 g
29. V.	—	—	—	—	—	—	340	0,02 g
30. V.	15 350	43,0	13,0	2,0	31,2	10,8	356	0,02 g
31. V.	—	—	—	—	—	—	350	0,02 g
1. VI.	16 220	45,1	15,2	2,3	32,1	5,3	377	0,02 g
2. VI.	—	—	—	—	—	—	352	0,02 g
3. VI.	12 220	38,2	8,0	3,4	43,3	7,1	349	0,02 g
4. VI.	—	—	—	—	—	—	359	0,04 g
5. VI.	10 700	35,5	10,1	3,8	41,4	9,2	350	0,04 g
6. VI.	—	—	—	—	—	—	341	0,04 g
7. VI.	15 920	42,0	7,0	14,1	23,1	13,8	312	9 kernh. r. Blk. auf
8. VI.	Abscoeßbildung im Anschluß an Injektion (Exitus).							400 ausgez. w. Blk.

Zur Tabelle IX. Das Nucleoproteid brachten wir durch Zusatz von $^1/_{10}$ n-KOH unter starkem Kochen zur Lösung. Wir neutralisierten dann mit $^1/_{10}$ n-H_2SO_4. Die täglichen Injektionen von 0,02 g wurden im großen ganzen gut vertragen, wenngleich Gewichtsabstürze besonders im Anfang auftraten.

Zur Tabelle X. Das Histon löste sich durch Kochen mit $^1/_{10}$ n-H_2SO_4. Die Lösung wurde ebenfalls neutralisiert. Am 3. VI. macht das Tier einen krankhaften Eindruck. Es bewegt sich nicht mehr so flink wie früher, auch bildet sich auf dem Rücken ein kleines erbsengroßes Ekzem. Am 6. VI. entwickelt sich aus dem Ekzem ein Absceß, der ziemlich rasch wächst und am 8. VI. zum Exitus führt (siehe Tabelle).

Tabelle XI.

Meerschweinchen 27. Injiziert mit Nucleinsäure.

Datum	Weiße Blutkörperchen	Neutrophile Leukocyten	Eosinophile Leukocyten	Mastzellen	Lymphocyten	Gr. Mononucleäre u. Übergangsformen	Gewicht	Bemerkungen
8. VII.	—	—	—	—	—	—	518	0,02 g tägl. injiziert
9. VII.	19 320	39,8	2,1	1,0	49,9	7,2	498	
10. VII.	17 200	36,0	2,2	0,6	55,0	6,2	490	
11. VII.	—	—	—	—	—	—	482	
12. VII.	14 950	32,2	1,8	1,0	66,7	4,3	462	
13. VII.	—	—	—	—	—	—	441	
14. VII.	13 710	29,5	2,4	3,1	60,0	5,0	393	
15. VII.	—	—	—	—	—	—	362	
16. VII.	Exitus.							

Tabelle XII.

Meerschweinchen 28. Injiziert mit Nucleinsäure.

Datum	Weiße Blutkörperchen	Neutrophile Leukocyten	Eosinophile Leukocyten	Mastzellen	Lymphocythen	Gr. Mononucleäre u. Übergangsformen	Gewicht	Bemerkungen
16. VII.	—	—	—	—	—	—	407	0,02 g
17. VII.	14 720	42,3	1,2	0,3	53,0	3,2	394	0,02 g
18. VII.	—	—	—	—	—	—	393	0,02 g
19. VII.	—	—	—	—	—	—	390	0,02 g
20. VII.	10 500	36,0	2,1	2,0	45,9	5,0	381	0,02 g
21. VII.	—	—	—	—	—	—	379	0,02 g
22. VII.	—	—	—	—	—	—	398	0,02 g
23. VII.	15 900	38,0	1,5	2,2	56,2	2,1	402	0,02 g
24. VII.	—	—	—	—	—	—	417	0,02 g
25. VII.	13 700	31,2	2,5	2,0	57,0	7,3	410	0,04 g
26. VII.	—	—	—	—	—	—	406	0,04 g
27. VII.	16 400	39,1	1,8	3,3	42,6	13,2	403	0,04 g
28. VII.	—	—	—	—	—	—	410	0,04 g
29. VII.	19 200	51,2	3,1	2,3	35,3	8,1	408	0,04 g
30. VII.	20 000	55,0	2,5	3,2	32,2	7,1	402	0,04 g

Zur Tabelle XI und XII. Die Nucleinsäure (thymonucleinsaures Natrium) löste sich in destilliertem Wasser leicht. Ob der nach 6 Tagen eintretende Exitus des Meerschweinchen 27 auf die Giftwirkung des Präparates zurückzuführen ist oder ob das Tier aus anderer Ursache starb, konnte nicht festgestellt werden. Jedenfalls ergab die vorgenommene Sektion keinen Aufschluß. Ein zweites mit Nucleinsäure injiziertes Tier (Nr. 28) ertrug die Injektion gut; nach anfänglichen Gewichtsstürzen stellte sich nach einiger Zeit auf ein minder konstantes Gewicht ein und war auch am Ende des Versuches in guter Verfassung.

Der nächste Versuch wurde mit einem Protaminsulfat aus Störsperma angestellt. Das Präparat stellte keinen reinen Körper dar. Wir begnügten uns damit, 10 g entfettetes Störsperma nach den Kosselschen Angaben mit verdünnter Schwefelsäure zu schütteln und das ausgefällte Rohprodukt in ca. 20 ccm Wasser zu lösen. Die Lösung wurde neutralisiert und so injiziert. Sie gab eine außerordentlich starke Biuretreaktion. Das Tier reagierte mit einer Steigerung der Gesamtleukocyten, einem mäßigen Anstieg der eosinophilen Zellen und der Mastzellen, welche aber keineswegs die Höhe erreichte, die wir bei dem Histon und Globin gefunden hatten.

Tabelle XIII.

Meerschweinchen 29. Injiziert mit Protamin. (Entfettetes Störsperma.)

Datum	Weiße Blutkörperchen	Neutrophile Leukocyten	Eosinophile Leukocyten	Mastzellen	Lymphocyten	Gr. Mononucleäre	Gewicht	Bemerkungen
21. VII.	—	—	—	—	—	—	401	1 ccm
22. VII.	—	—	—	—	—	—	392	2 ccm
23. VII.	11 500	35,3	1,0	—	61,3	2,4	385	3 ccm
24. VII.	—	—	—	—	—	—	374	4 ccm
25. VII.	9 000	31,1	2,4	0,7	59,6	6,2	363	4 ccm
26. VII.	9 200	29,1	2,0	1,2	58,4	9,3	338	
27. VII.	10 630	31,1	1,9	1,6	51,3	14,1	342	4 ccm
28. VII.	10 000	28,5	2,3	2,6	54,3	12,3	348	1 ccm konzentriert
29. VII.	11 300	40,9	3,2	1,0	47,2	7,7	330	2 „ „
30. VII.	14 770	44,5	1,0	1,5	47,0	6,0	334	1½ „ „
1. VIII.	15 300	46,3	**5,2**	2,9	40,4	5,2	321	2 „ „
2. VIII.	**16 400**	47,3	2,5	2,5	41,75	5,75	316	7 kernh. r. Blk. bei 300 w. Blk., 2 ccm konz. Lösg.
3. VIII.	13 200	42,3	2,1	**4,2**	45,0	6,4	310	8 kernh. r. Blk., 2 ccm konz. Lösg.
4. VIII.	—	—	—	—	—	—	302	12 kernh. r. Blk., 2 ccm konz Lösg.
5. VIII.	—	41,7	2,3	**6,1**	44,1	5,8	305	9 kernh. r. Blk.

Zur Tabelle XIII. Die Darstellung der Lösung, deren Konzentration wir leider nicht angeben können, wurde oben erläutert. Sie war sehr giftig. Das Tier



schien nach jeder Injektion etwas somnolent zu sein und erholte sich nach einiger Zeit. Verhältnismäßig frühzeitig traten im Blutbilde kernhaltige rote Blutkörperchen auf. Auch der Gewichtsverlust war vorhanden und zwar nicht in den ersten Tagen des Versuches, sondern er besteht von einigen Schwankungen abgesehen, den ganzen Versuch durch. Der Exitus erfolgte einige Tage nach der letzten Injektion. Die Sektion wurde nicht vorgenommen.

In dieselbe Kategorie wie das Protamin gehört wohl ein Pepton, welches aus Kaviar hergestellt war und uns von der Firma F. Hoffmann-La Roche zur Verfügung gestellt wurde. Auch auf dieses Präparat ergab sich ein intensiver Anstieg der eosinophilen Zellen, welcher ähnliche Werte erreichte wie beim Histon und ein geringerer Anstieg der Mastzellen neben einer gleichzeitigen Vermehrung der Gesamtleukocyten.

Tabelle XIV.

Meerschweinchen 18. Gespritzt mit Kaviarpepton.

Datum	Weiße Blutkörperchen	Neutrophile Leukocyten	Eosinophile Leukocyten	Mastzellen	Lymphocyten	Gr. Mononucleäre	Gewicht	Bemerkungen
27. IV.	—	—	—	—	—	—	476	0,01 g
28. IV.	—	—	—	—	—	—	457	0,01 g
29. IV.	11 100	37,3	2,4	—	50,0	12,3	449	0,01 g
30. IV.	15 020	38,9	4,7	0,6	47,1	8,7	412	0,01 g
1. V.	—	—	—	—	—	—	436	0,01 g
2. V.	15 960	40,0	**11,0**	1,2	37,3	10,5	447	0,01 g
3. V.	—	—	—	—	—	—	445	0,01 g
4. V.	20 250	52,3	**10,7**	1,0	30,3	5,7	433	0,01 g
5. V.	—	—	—	—	—	—	430	0,01 g
6. V.	18 900	37,9	**9,0**	2,7	45,0	6,0	444	0,01 g
7. V.	—	—	—	—	—	—	438	0,015 g
8. V.	14 750	21,1	**11,2**	1,6	58,0	8,1	447	0,015 g
9. V.	16 300	22,0	**14,2**	0,6	51,6	11,6	438	0,015 g
10. V.	—	—	—	—	—	—	436	0,015 g
11. V.	12 300	20,0	**6,7**	3,2	58,0	12,1	432	0,015 g
12. V.	—	—	—	—	—	—	448	0,015 g
13. V.	15 850	28,2	**10,5**	3,5	50,4	7,4	452	0,015 g
14. V.	—	—	—	—	—	—	441	0,015 g
15. V.	**20 200**	35,0	**14,7**	3,6	42,0	4,7	428	0,02 g
16. V.	—	—	—	—	—	—	420	0,015 g
17. V.	—	—	—	—	—	—	422	0,015 g
18. V.	19 330	37,1	**14,0**	3,0	36,3	9,6	416	0,015 g
19. V.	—	—	—	—	—	—	410	0,02 g
20. V.	—	—	—	—	—	—	402	0,02 g
21. V.	16 700	35,3	**10,4**	**5,1**	41,0	8,2	416	0,02 g
22. V.	—	—	—	—	—	—	412	0,03 g
23. V.	14 620	31,0	**9,8**	**4,8**	44,4	10,0	418	



Die nächsten Präparate waren niedere Peptone, welche aus Roßhaar resp. Seide gewonnen waren und aus wenigen Monoaminosäuren zusammengesetzt sind. Auf beide (Tab. XV und XVI) trat ein leichter Anstieg der eosinophilen und der Mastzellen neben einem namentlich gegen Schluß (wenigstens beim Seidenpepton) sich zeigenden Anstieg der Gesamtleukocytenzahl hervor. Der letztere ist bei dem Seidenpeptontier zweifellos auf einen Absceß zurückzuführen, der am Bauch entstand und der wohl auch Veranlassung zu dem hohen Anstieg der eosinophilen Zellen gab. Das Tier ging auch bald darauf daran zugrunde. — Alles in allem ist die Reaktion auf die angewandten niederen Peptone entschieden geringer wie jene bei der Anaphylaxie und bei der Zufuhr von Histon, Globin und Kaviarpepton.

Tabelle XV.
Meerschweinchen 22. Injiziert mit Roßhaarpepton.

Datum	Weiße Blutkörperchen	Neutrophile Leukocyten	Eosinophile Leukocyten	Mastzellen	Lymphocyten	Gr. Mononucleäre Übergangsformen	Gewicht	Bemerkungen
23. VI.	—	—	—	—	—	—	414	0,02 g
24. VI.	—	—	—	—	—	—	378	0,02 g
25. VI.	30 500	60,0	2,5	—	30,0	7,5	331	0,02 g
26. VI.	—	—	—	—	—	—	356	0,02 g
27. VI.	27 210	55,2	1,6	0,3	38,7	4,2	357	0,02 g
28. VI.	—	—	—	—	—	—	351	0,02 g
29. VI.	22 600	34,4	2,0	2,0	50,4	11,2	344	0,02 g
30. VI.	—	—	—	—	—	—	352	0,02 g
1. VII.	—	—	—	—	—	—	364	0,02 g
2. VII.	19 230	30,3	4,2	2,0	57,5	6,0	354	0,02 g
3. VII.	—	—	—	—	—	—	330	0,02 g
4. VII.	—	—	—	—	—	—	332	0,03 g
5. VII.	20 020	47,0	2,2	3,3	37,5	10,0	319	0,03 g
6. VII.	—	—	—	—	—	—	351	0,03 g
7. VII.	—	—	—	—	—	—	360	0,03 g
8. VII.	17 270	44,1	2,6	3,0	40,0	10,3	352	0,03 g
9. VII.	—	—	—	—	—	—	361	0,04 g
10. VII.	14 750	43,2	4,8	4,2	39,3	8,5	358	0,04 g
11. VII.	—	—	—	—	—	—	367	0,04 g
12. VII.	15 930	42,7	5,0	3,1	44,1	5,1	377	0,04 g
13. VII.	—	—	—	—	—	—	369	0,04 g
14. VII.	17 260	45,2	5,1	3,3	40,2	6,2	368	

Zur Tabelle XIV, XV und XVI. Die drei zu den Versuchen XIV, XV und XVI verwandten Peptone waren leicht zu lösen. Es gelang dies durch Zusatz von destilliertem Wasser. Die Meerschweinchen 18 und 22 zeigen kein abnormes Verhalten und waren auch am Ende des Versuches in gutem Ernährungszustand. Auf das Verhalten des Meerschweinchens 19 (Tabelle XV) ist im Haupttext schon hingewiesen.



Tabelle XVI.
Meerschweinchen 19. Gespritzt mit Seidenpepton.

Datum	Weiße Blutkörperchen	Neutrophile Leukocyten	Eosinophile Leukocyten	Mastzellen	Lymphocyten	Gr. Mononucleäre Übergangsformen	Gewicht	Bemerkungen
11. V.	—	43,0	2,0	0,3	50,2	1,5	369	0,01 g
12. V.	17 350	56,2	2,0	1,0	34,8	6,0	357	0,015 g
13. V.	—	—	—	—	—	—	361	0,015 g
14. V.	15 200	51,0	1,4	0,9	38,2	8,5	356	0,015 g
15. V.	—	—	—	—	—	—	338	0,015 g
16. V.	—	—	—	—	—	—	332	0,015 g
17. V.	16 930	53,2	2,1	1,2	36,0	7,5	358	0,015 g
18. V.	—	—	—	—	—	—	359	
19. V.	—	—	—	—	—	—	366	0,015 g
20. V.	20 200	59,1	2,4	1,3	27,1	10,1	358	0,02 g
21. V.	—	—	—	—	—	—	352	0,02 g
22. V.	19 300	56,0	2,3	0,6	35,1	6,0	354	0,02 g
23. V.	—	—	—	—	—	—	358	0,02 g
24. V.	16 950	48,1	4,0	0,9	38,8	8,2	358	0,02 g
25. V.	—	—	—	—	—	—	360	0,02 g
26. V.	17 300	47,0	5,8	1,2	34,0	12,0	362	0,02 g
27. V.	—	—	—	—	—	—	366	0,02 g
28. V.	—	46,2	7,1	2,4	36,2	8,1	368	0,02 g
29. V.	—	—	—	—	—	—	361	0,02 g
30. V.	—	30,1	3,0	5,3	56,4	5,2	374	0,02 g
31. V.	—	—	—	—	—	—	362	0,02 g
1. VI.	30 620	60,0	5,2	3,0	22,2	9,6	375	0,02 g
2. VI.	—	—	—	—	—	—	360	0,02 g
3. VI.	48 950	81,1	6,5	2,2	6,2	4,0	340	0,04 g
4. VI.	—	—	—	—	—	—	359	0,04 g
5. VI.	40 700	62,1	12,0	4,2	15,4	6,3	362	0,04 g
6. VI.	—	—	—	—	—	—	357	0,04 g
7. VI.	38 630	39,9	5,8	1,7	43,3	9,3	352	0,04 g

Im Anschluß an die Versuche mit niederen Peptonen erwähnen wir, daß wir auch Aminosäuren und deren Gemische in Form eines Präparates von verdautem Casein*) injizierten. Während die ersteren, wie auch Schlecht fand, keine Blutveränderung veranlaßten, stellte sich bei letzterem eine Leukocytose ein, die mit einem geringen prozentualem Hinaufgehen der Eosinophilen verbunden war. Sichere Schlüsse lassen sich jedoch daraus nicht ziehen, da die Verdauungsgemische keine vollkommen reinen Lösungen von Aminosäuren darstellen (z. B. Frank und Schittenhelm, Über die Brauchbarkeit tief abgebauter Eiweißpräparate für die Ernährung, Therap. Monatshefte 1912, H. II, S. 112).

*) Der Versuch wird in der Dissertation von Ahl ausführlich mitgeteilt.

Der letzte Versuch stellt einen solchen mit einem Amin dar und zwar wurde das in neuerer Zeit in Experimenten viel herangezogene β-Imidazolyläthylamin gebraucht, welches bekanntlich einen Krankheitszustand schafft, der mit dem anaphylaktischen Anfall eine außerordentliche Ähnlichkeit besitzt. Wir waren nicht imstande, durch fortlaufende Injektion mit diesem Präparat eine Eosinophilie zu erzeugen.

Tabelle XVII.

Meerschweinchen 16. Injiziert mit Imidazolyläthylamin.

Datum	Weiße Blutkörperchen	Neutrophile Leukocyten	Eosinophile Leukocyten	Mastzellen	Lymphocyten	Gr. Mononucleäre Übergangsformen	Gewicht	Bemerkungen
18. IV.	—	19,0	1,3	1,0	76,3	2,4	395	0,00055 g
19. IV.	23 300	52,0	2,0	0,3	44,2	1,5	387	0,00055 g
20. IV.	16 720	32,1	1,3	0,6	64,0	2,0	384	0,00055 g
21. IV.	—	—	—	—	—	—	380	0,00055 g
22. IV.	12 300	31,0	1,0	0,5	65,3	2,2	386	0,000395 g
23. IV.	25 050	72,2	0,6	2,0	23,2	1,0	356	0,00025 g
24. IV.	21 600	57,5	1,5	0,3	33,0	7,7	350	0,000395 g
25. VI.	—	31,0	2,0	1,6	60,0	5,4	376	0,000395 g
26. VI.	10 800	18,0	1,2	1,0	69,8	10,0	386	0,0005 g
27. IV.	—	—	—	—	—	—	384	0,0005 g
28. IV.	—	—	—	—	—	—	362	0,0005 g
29. IV.	12 920	34,1	1,0	0,2	60,0	4,7	377	0,0005 g
30. IV.	—	—	—	—	—	—	368	0,0005 g
1. V.	—	37,2	1,4	2,0	52,3	7,1	372	0,0005 g
2. V.	—	—	—	—	—	—	367	0,0005 g
3. V.	10 200	48,2	1,6	1,4	45,6	3,2	357	0,001 g
4. V.	—	—	—	—	—	—	337	0,001 g
5. V.	—	—	—	—	—	—	332	0,001 g
6. V.	9 800	34,0	1,0	3,2	59,4	2,2	346	0,01 g
7. V.	Exitus im Anschluß an Injektion von 0,015 g.							

Zur Tabelle XVII. Die Imidazolyläthylaminlösung wurde uns fertig von der Firma Hoffmann-La Roche geliefert. Die starke Giftwirkung des Präparats kostete uns 3 Tiere (Meerschweinchen 13, 14, 15), die bald nach der Injektion unter Dyspnoe und klonischen Krämpfen starben. Dem vierten Tier (Meerschweinchen 16) injizierten wir zuerst deswegen nur 0,00025 g, steigerten aber schließlich die Dosis, bis das Tier im Anschluß an eine Injektion von 0,015 g unter denselben Erscheinungen wie die ersten drei starb.

Die gesamten Untersuchungen ergeben zweifellos, daß recht erhebliche Differenzen in der Wirkung der einzelnen Eiweißabbauprodukte auch betreffs ihrer Fähigkeit, eine Eosinophilie zu erzeugen, bestehen. Recht interessant ist der Ausfall des Aminversuches, wo trotz der Übereinstimmung sämtlicher Krankheitssymptome (mit Ausnahme der Blutgerinnungsbeeinflussung) mit



der Anaphylaxie, die für die Anaphylaxie so typische Eosinophilie vollkommen fehlt. Was die verwandten Eiweißpräparate und Peptone anbelangt, so zeigen auch sie recht große Differenzen, und es dürfte entschieden der Gedanke nahe liegen, daß auch zur Erzeugung der Eosinophile nur ganz bestimmte Substanzen mit besonderer chemischer Zusammensetzung führen. Damit ist ein weiterer Beweis erbracht für die Ansicht, daß man mit der Aufstellung eines einheitlichen Giftes bei der Anaphylaxie, eines „Anaphylatoxins", entschieden zu voreilig ist. Andererseits geben derlei Versuche interessante Einblicke in pathologische Probleme, welche aber nur durch systematische Untersuchungen mit exaktern Methoden unter Verwendung chemisch definierbarer Produkte gefördert werden. Darauf haben vor allem Schittenhelm und Weichardt hingewiesen, welche auch bereits allerhand Unterschiede von erheblicher praktischer Bedeutung feststellen konnten, die in das interessante Gebiet der Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung gehören. Auch in unseren Versuchen ist die intensive Wirkung der diaminosäurereichen Eiweißstoffe und Eiweißabkömmlinge gegenüber der monoaminsäurereichen bemerkenswert. Der Diaminosäurereichtum spielt also sicherlich eine Rolle (siehe hierüber Ausführliches in Schittenhelms Referat Ergebn. der Immunitätsf. 1910)[14]) ebenso wie vielleicht auch ein hoher Gehalt an Histidin und Tryptophan. Auch Abderhalden[15]) hat neuerdings darauf hingewiesen. Es deutet aber alles darauf hin, daß neben diesen Eigenschaften noch andere bisher unbekannte die Wirkungsart beeinflussen*).

Literaturverzeichnis.

1. Schlecht u. Ziegler, Untersuchungen über die leukocytotischen Blutveränderungen bei Infektionskrankheiten und deren physiologische Bedeutung. Archiv f. klin. Medizin 92. 1908.
2. Schlecht, Über experimentelle eosinophile und basophile Leukocytose. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Medizin 1910, S. 482.
3. — Über die Einwirkung von Seruminjektionen auf die Eosinophilen und Mastzellen des menschlichen und tierischen Blutes. Archiv f. klin. Medizin 98. 1910.
4. — Über experimentelle Eosinophilie nach parenteraler Zufuhr artfremden Eiweißes und über die Beziehungen der Eosinophilie zur Anaphylaxie. Habilitationsschrift 1912.
5. — Über lokale Eosinophilie beim anaphylaktischen Versuch. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Medizin 1912, S. 416.
6. Ströbel, Über anaphylaktische Reaktion der Lunge. Münch. med. Wochenschrift 1912, Nr. 28.

*) Man kommt neuerdings auch von anderer Seite (Friedberger, H. Pfeiffer) darauf, diese Wege zu beschreiten. Es wird aber bemerkenswerterweise von den bereits vorhandenen Veröffentlichungen keine Notiz genommen.



7. Klausner u. Kreibig, Über exsudative Mastzellen. Archiv f. Dermatol. u. Syphilis **98**. 1909.
8. Schuh, Über Blut- und Sekretuntersuchungen auf eosinophile Zellen und basophile Leukocyten (Mastzellen) bei Gonorrhoikern. Archiv f. Dermatol. u. Syphilis **109**. 1911.
9. Pültz, Über eosinophile Zellen und Mastzellen in vesiculösen Hautefflorescenzen. Inaug.-Diss. Erlangen. 1912.
10. Schittenhelm, Weichardt u. Grisshammer, Über den Einfluß parenteral verabreichter Proteinsubstanzen verschiedener Herkunft auf das Blutbild. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **10**. 1912.
11. Schittenhelm u. Weichardt, Über die biologische Differenzierung von Eiweiß und Eiweißspaltprodukten durch ihre Wirkung auf den tierischen Organismus. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **11**. 1912.
12. — — Studien über die biologische Wirkung bestimmter parenteral einverleibter Eiweißspaltprodukte. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. experim. Therapie **14**, 609. 1912.
13. Besançon - Labbé, Traité d'hématologie. Paris 1904.
14. A. Schittenhelm, Über Anaphylaxie vom Standpunkt der pathologischen Physiologie und der Klinik. Ergebn. d. Immunitätsf. 1910.
15. C. Abderhalden, Isolierung von Glycyl-l-Phenylalanin aus dem Chymus des Dünndarms. Zeitschr. f. physiol. Ch. **81**, 321. 1912.
16. A. Schittenhelm, Eiweißabbau, Anaphylaxie und innere Sekretion. Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 11.

Über physikalisch-chemische Wirkungsbedingungen des Broms im Organismus und einen Vergleich der Wirkung anorganischer und organischer Brompräparate.

Von

Dr. **Hans Januschke**, Assistent der Klinik, und Dr. **I. Inaba** (Japan), Primarius der Kinder-Abteilung des Dairen-Krankenhauses.

(Aus der k. k. Universitäts-Kinderklinik in Wien [Vorstand: Prof. Freih. v. Pirquet].)

Trotz zahlreicher Untersuchungen über die Wirkung der Bromverbindungen bei Menschen und Tieren ist die Frage noch nicht einwandfrei gelöst, in welcher physikalisch-chemischen Form das Brom seine Wirkungen im Körper entfaltet. Einen bestimmten Standpunkt vertrat in neuerer Zeit v. Wyss[1]), welcher behauptet, daß man durch Bromsalze bei Kaninchen und Menschen akut keine wesentlichen Wirkungen erziele, wohl aber durch chronische Fütterung, und daß die dabei beobachteten Funktionsänderungen des Nervensystems (Lähmungen bei den Tieren, Einschränkung der epileptischen Anfälle bei den Menschen) auf einer Verdrängung der Chloride beruhen. Dieser Auffassung ist Jödicke[2]) entgegengetreten; derselbe sagt, wenn dem so wäre, so müßte die Epilepsie auch ohne Bromdarreichung, einfach durch kochsalzarme Diät therapeutisch zu beeinflussen sein. Seine Untersuchungen lehren, daß dies nicht der Fall ist. Daraus zieht er den Schluß, daß die Heilwirkung der Bromverbindungen bei der Epilepsie als spezifischer Effekt der „Bromionen“ aufzufassen sei. An dieser Stelle sei noch eine Untersuchung von Jacques Loeb und Hardolph Wasteneys[3]) aus der jüngsten Zeit hervorgehoben, welche fanden, daß gewisse Fische (Fundulus) in einer Lösung von Natriumbromid binnen Tagen lähmungsartige Erscheinungen bekommen und schließlich sterben. Durch Chloride ($NaCl$, $CaCl_2$, $MgCl_2$) konnten sie den Eintritt dieser Giftwirkung verhindern. Auch Loeb faßt die Wirkung als eine durch „Bromionen“ bedingte auf.

Die genannten Untersuchungen bringen aber keine völlige Klarheit in unsere Frage. Nach den Versuchen von Jödicke, wonach eine kochsalzarme Nahrung allein epileptische Anfälle nicht unterdrückt, kann man nicht mit Sicherheit die Chloridverdrängung auch als Ur-



sache einer therapeutischen Bromwirkung ausschließen. Denn dieser Autor hat die Cloride nur im Harn, nicht aber im Blut seiner Patienten bestimmt; nun wissen wir aus den Untersuchungen Grünwalds[4]) bei Kaninchen, daß man durch sehr kochsalzarme Ernährung zwar die Chloride aus dem Harn bis auf Spuren entfernen kann, daß aber der Chloridgehalt des Blutes dadurch gar nicht oder nur wenig vermindert wird; der Organismus hält eben die zum Leben nötige Chloridmenge fest. Hingegen waren bei den bromierten Tieren v. Wyss' nach einer Woche zwei Drittel von den Chloriden des Blutes durch Bromide verdrängt. Angesichts dessen kann man gegen die Untersuchungen von Jödicke einwenden, daß keine ausreichende Chloridverarmung im Körper seiner Patienten bestanden hat, und daß deshalb die epileptischen Anfälle nicht verschwanden. Ferner spricht Jödicke wohl von „Bromionen", unterscheidet aber nicht zwischen dem Brommolekül (Br_2) und der Bromidform (Br').

Die Befunde von Jacques Loeb an Fischen könnten vielleicht als Bromidwirkung gedeutet werden; indes ist es bei dieser Auffassung auffallend, daß es tagelang bis zum Eintritt der lähmenden Wirkung dauerte. Dieser Verlauf erinnert an v. Wyss, welcher die chronisch sich entwickelnde Bromwirkung bei seinen Kaninchen als Kochsalzmangel auffaßte, und in der Tat konnte Loeb seine Fische ebenso, wie v. Wyss die Kaninchen, durch Kochsalzzufuhr vor dem Tode schützen.

Diese antagonistische Wirkung des Kochsalzes weist zunächst darauf hin, daß die Bromidionen durch Chloridmassenwirkung von ihren Angriffspunkten im Organismus verdrängt werden können, ein Vorgang, welcher in der Blutbahn des Kaninchens durch die Untersuchungen von Ellinger und Kotake[5]) wirklich nachgewiesen ist. Dabei bleibt aber die Frage offen, ob die beobachteten Nervenerscheinungen Folgen einer spezifischen Bromidwirkung sind. Wenn ja, dann wären die Chloridionen in analoger Weise Antagonisten der Bromidionen, wie z. B. in der Ringerschen Lösung die Calcium- und Kaliumionen. Es ist aber andererseits auch denkbar, daß die Bromidionen nicht mit besonderen Eigenwirkungen ausgestattet sind und daß die beobachteten Veränderungen im Nervensystem ausschließlich Folgen eines Chloridmangels sind. Dafür scheinen die Versuche von Grünwald zu sprechen, welcher Kaninchen ohne Bromidfütterung, bloß durch kochsalzarme Kost und Diuretinmedikation sehr chloridarm machte und als Folge davon ganz ähnliche Symptome beobachtete wie v. Wyss infolge der Bromidzufuhr; diese Erscheinungen (reflektorische Übererregbarkeit, Lähmungen und Tod) konnte er durch Wiederersatz des Defektes, d. i. durch Kochsalzfütterung, verhüten.



In der vorliegenden Arbeit nun versuchten wir neuerlich, dem Wesen der Bromwirkungen näherzukommen. Zur Beurteilung wählten wir gewisse akute Funktionsänderungen, welche die Bromverbindungen im Nervensystem der Meerschweinchen hervorrufen: nämlich den Schlaf und die Hemmung der epileptiformen Campherkrämpfe.

Die experimentelle Pharmakologie vertrat bisher den Standpunkt, daß die Bromsalze bei Tieren keinen Schlaf erzeugen [H. Meyer und R. Gottlieb[6])]. Im gleichen Sinne konstatierte v. Wyss, daß einen normalen Menschen selbst sehr große Dosen von Natriumbromid (25 g) nicht einschläfern. Krosz[7]) erzielte zwar an Fröschen durch Injektion von Kaliumbromid Herabsetzung der Reflexe und Herzverlangsamung; wenn man aber seine Versuche mit äquivalenten Mengen von Natriumbromid wiederholt, so bleiben die von ihm beobachteten Erscheinungen aus; ein Beweis, daß es sich nicht um Bromid-, sondern um Kaliumwirkung handelt.

Wir beobachteten nun, daß Meerschweinchen auf die subcutane Injektion genügend hoher Dosen von Natriumbromid in einen schweren, lang andauernden Schlaf verfallen. Die Tiefe desselben und seine Dauer sind von der Menge des verwendeten Natriumbromids, sowie vom Körpergewicht der Tiere abhängig. Im allgemeinen kann man für Meerschweinchen von 200 bis 250 g Natriumbromidmengen von 0,7—1,0 g als stark wirkende Schlafdosen bezeichnen. Dafür ein Beispiel:

Meerschweinchen von 200 g Gewicht.

15. XII. 1911.	
11^h a. m.	10 ccm 10proz. BrNa subcutan.
12^h	Tier lebhaft, läuft umher.
1^h p. m.	Tier läuft nicht von der Stelle, sitzt ruhig und zusammengekauert da; Lidspalte verengt, Kopf gesenkt, Fell gesträubt; Tier zittert leicht; Kneifreflexe positiv, Lagekorrektur prompt.
2^h	Tier ruhig; durch Reizung provozierte Bewegungen sind ataktisch, taumelnd.
3^h	Keine Änderung.
4^h – 8^h	Das Tier bewegt sich nicht mehr, vermag die Rückenlage nicht mehr zu korrigieren; Augen geschlossen; auf Kneifen folgt eine Reflexzuckung oder ein Schrei.
16. XII.	Tier liegt völlig bewegungslos da; tiefer Schlaf; Zittern; Körpertemperatur kühl; schwache Kneifreflexe.
17. XII. früh:	Tier tot.

Die wesentlichen Merkmale des Bromschlafes sind folgende: Ziemlich lange Zeit nach der subcutanen Injektion des Natriumbromids zeigt das Tier keine schwerere Veränderung. Ganz allmählich, meist binnen 1—2 Stunden, nur selten früher, werden die Tiere, welche vorher lebhaft herumgelaufen sind, ruhiger und sitzen still. Dabei



kauern sie sich zusammen, sträuben das Fell, schließen die Augen, senken den Kopf und beginnen leicht zu zittern. (Letztere Erscheinung dürfte auf Abkühlung des Körpers beruhen, da sie sich vermeiden läßt, wenn man die Tiere in die Wärme bringt.) Dabei lassen sich die Meerschweinchen noch keine Lageveränderungen gefallen, sondern korrigieren solche prompt.

Es ist manchmal schwer, den Eintritt dieses leichten Stadiums scharf zu bezeichnen, da ein Tier, welches bereits mit geschlossenen Augen dagesessen hat, bei der Annäherung des Beobachters oder auf sonstige Reize, vorgehaltenes Futter usw. wieder für einige Zeit munterer werden kann, um später wieder in seine schläfrige Haltung zurückzukehren.

Ebenfalls ganz langsam vertieft sich nun der Bromschlaf (schweres Stadium): durchschnittlich nach 2, 3 oder 4 Stunden treffen wir die Tiere in festerem Schlaf an, wo die Muskelspannung deutlich nachgelassen hat und die Tiere sich weicher, schlaffer anfühlen. Die Bewegungen sind dann schwankend, ataktisch, die hinteren Extremitäten werden nicht mehr in die richtige Stellung gebracht, wenn man sie z. B. über die Tischkante herunterhängt; auch die Seitenlage oder Rückenlage wird vom Tier ungeschickt oder gar nicht mehr korrigiert. Dabei sind die Kneifreflexe noch immer lebhaft. In den schwersten Stadien können die Tiere nicht mehr sitzen, sondern liegen mit geschlossenen Augen flach auf dem Bauch oder auf der Seite. Dieser Zustand dauert durchschnittlich 2—3 Tage; am 3. Tage sind die Tiere bei den höchsten Bromnatriumdosen (0,9—1,0 g) tot; bei geringeren Dosen (0,6—0,8 g) können sie sich erholen, insbesondere, wenn man sie vor Abkühlung schützt. Während der Zeit des Bromschlafes nehmen die Meerschweinchen stark an Körpergewicht ab, jedoch nicht mehr, als wenn man normale Tiere während derselben Zeit fasten läßt.

An diesem Verlauf des Bromnatriumschlafes nach subcutaner Injektion ist es auffallend, daß es so lange dauert, bis die volle Wirkung erreicht ist. Es handelt sich dabei nicht einfach um eine osmotische Schädigung der Tiere durch die hochkonzentrierte Salzlösung; denn die subcutane Injektion gleicher Mengen einer äquimolekularen Kochsalzlösung (4%, d. i. $^2/_3$ normal) schadet den Tieren nichts. Wollten wir nun den Schlaf als eine Bromidionenwirkung auffassen, so steht dem gegenüber, daß andere Ionen, z. B. Oxalat, Ammonium oder Magnesium, bei subcutaner Injektion ihrer Salze schon nach 20—30 Minuten den Höhepunkt ihrer Wirkung erreichen. Dieses abweichende Verhalten der Bromsalze ließ immerhin die Möglichkeit offen, daß in der „Latenzzeit" oder „Inkubationszeit" ein besonderer physikalisch-chemischer Vorgang sich abspiele, sei es eine Verdrängung der Chloride aus dem Nervensystem, welche nur allmählich stattfindet, oder eine Umwandlung des Bromids in die Molekülform (Br_2).



Wir wurden anfänglich auch durch einige andere Beobachtungen bestärkt, in dieser Richtung zu untersuchen. Um nämlich zu sehen, ob nicht doch eine Bromidwirkung vorliege und bloß die Resorption des Natriumbromids von der Subcutis aus sehr langsam vor sich gehe (tatsächlich bleibt die Injektionsquaddel der 10 proz. Lösung viele Stunden lang bestehen), injizierten wir den Meerschweinchen die 10 proz. Natriumbromidlösung intravenös; wir erwarteten dabei in Übereinstimmung mit anderen Ionen eine sofortige Wirkung. Überraschenderweise blieb jedoch eine solche aus. Selbst wenn man intravenös Dosen injiziert, welche an die stark wirkenden subcutanen heranreichen (0,6—0,7 g BrNa), erzielt man einerseits keine sofortige Wirkung, anderseits erreicht die Wirkung nicht den hohen Grad, wie bei der subcutanen Einverleibung: z. B.:

Meerschweinchen von 250 g Gewicht:

12^h 5^m	7 ccm 10 proz. BrNa intravenös (körperwarm und sehr langsam injiziert).
gleich darauf:	Tier munter, läuft herum, behende.
12^h 30^m	Tier munter, läuft herum, behende.
12^h 45^m	Tier munter, läuft herum, behende.
1^h 30^m	Tier munter, läuft herum, behende.
1^h 45^m	Tier sitzt ruhig, zittert leicht; läuft aber inzwischen wieder herum; Bewegungen flink; etwas Wackeln; Muskelspannung schlaffer; Seitenlage wird vorübergehend geduldet.
2^h 45^m	Tier sitzt still mit gesenktem Kopf; Augen offen; Kneifreflexe positiv; Seitenlage wird nicht geduldet.
3^h 30^m	Seitenlage wird nicht geduldet.
5^h 15^m	Tier sitzt träge da, läuft selten; etwas munterer als vorher.
7^h	Tier noch ruhig, bleibt vorübergehend auf der Seite liegen; läuft aber daneben auch schon herum.
9^h 35^m	Desgl.
am nächsten Morgen:	Tier völlig munter.

Ein eigentlicher tiefer Schlaf ist also bei der intravenösen Injektion gar nicht eingetreten. Sowohl dieses merkwürdige Verhalten, als auch die Befunde, welche wir bei Fröschen erhoben, bestimmten zunächst unseren weiteren Versuchsplan. Wir fanden nämlich, daß Frösche durch Natriumbromid in spezifischer Weise überhaupt nicht betäubt werden. Man kann zwar durch subcutane Injektion größerer Mengen (3—5 ccm 10 proz. BrNa-Lösung) die Frösche in einen narkoseartigen Zustand überführen, wo sie bewegungslos daliegen, sehr abgeschwächte Reflexe haben und Lageveränderungen nicht korrigieren. Man erzielt aber genau dasselbe durch Injektion äquivalenter Kochsalzmengen (3—5 ccm 4 proz. Lösung). Das beweist, daß es sich hier einfach um Salzwirkung und nicht um eine spezifische Bromidwirkung handelt.

Aus diesen Gründen zweifelten wir zunächst an der narkotischen Wirkung der Bromidionen und prüften zuerst, ob etwa der Schlaf



der Meerschweinchen durch Chloridverdrängung zustande komme. Wenn dies der Fall wäre, so müßte es gelingen, durch Kochsalzzufuhr die schlafenden Tiere aufzuwecken oder wenigstens durch Vorbehandlung derselben den Eintritt des Schlafes zu verhindern oder seine Intensität deutlich abzuschwächen. Aber weder, wenn wir den schlafenden Meerschweinchen kleinere oder größere Kochsalzgaben (2—5 ccm 4 proz. Lösung) subcutan oder intravenös injizierten, noch wenn wir das Kochsalz in äquivalenten Mengen vor dem Natriumbromid oder fraktioniert während des Einschlafens verabreichten, zeigte sich eine Abschwächung der Bromnatriumwirkung. Wir injizierten z. B. einigen Meerschweinchen von 200—230 g Gewicht auf der einen Körperseite 8 ccm 10 proz. BrNa-Lösung und 8 ccm 4 proz. ClNa-Lösung auf der anderen. Loeb hat bei seinen Fischen gefunden, daß der Eintritt der Bromwirkung durch äquivalente NaCl-Mengen zu verhüten ist. Unsere Meerschweinchen verfielen aber trotzdem in einen schweren Bromschlaf und waren am anderen Tage tot, während die Kontroltiere, welche 16 ccm 4 proz. NaCl-Lösung subcutan bekamen, in ihrem Verhalten gar keine Ähnlichkeit mit den Bromnatriumtieren zeigten; sie waren in ihrem Allgemeinbefinden entweder gar nicht wesentlich oder höchstens anfänglich gestört, und zwar in ganz anderer Weise: sie waren spontan träge, jedoch in ihren Bewegungen vibrierend; die Bewegungen waren rasch, behende und die Muskelspannung kräftig. Diese Störung ging ziemlich schnell vorüber, und die Tiere blieben am Leben. Die großen Salzmengen als solche riefen also nicht die schwere Lähmung und den Tod der Bromnatriumtiere hervor.

Im allgemeinen verfielen die bromierten Tiere, welche außerdem Kochsalz erhielten, in einen schwereren Zustand als die reinen Bromnatriumtiere. Einen Kochsalzmangel als Ursache des akuten Bromnatriumschlafes der Meerschweinchen konnten wir danach nicht annehmen.

Eine Verstärkung des Bromnatriumschlafes wie durch Kochsalz zeigte sich auch, wenn wir neben dem BrNa irgendwelche anderen Salzlösungen injizierten, z. B. Natriumthiosulfat, zimtsaures Natrium, Urotropin oder Harnstoff. Das bewog uns, nochmals nachzusehen, ob die einschläfernde Wirkung unserer Natriumbromidlösung (10 proz.) nicht doch ein osmotischer Effekt sei; denn wenn auch eine äquimolekulare Kochsalzlösung nicht dieselben physiologischen Erscheinungen hervorruft, so könnte das vielleicht auf ungleichen Ausscheidungsbedingungen der beiden Salzarten beruhen, in dem Sinne, daß die Chloride schnell, die Bromide hingegen nur langsam durch die Nieren hindurchgehen. Wir exstirpierten deshalb einem Meerschweinchen in Äthernarkose beide Nieren und injizierten demselben nach 7 Stunden, wo es völlig munter war, 7 ccm 4 proz. NaCl-Lösung ($^2/_3$ normal) subcutan. Das Tier blieb danach frisch und lebhaft und zeigte keine Störungen. Es war demnach völlig sicher auszuschließen, daß dem Bromnatriumschlaf der Meerschweinchen eine osmotische Schädigung des Nervensystems zugrunde liege.



Wir faßten nun weiterhin die Möglichkeit ins Auge, daß im Organismus des Warmblüters aus dem Natriumbromid Brom (Br_2) abgespalten werde und in der Molekularform seine einschläfernde Wirkung entfalte. Dieser Vorgang könnte einige Zeit dauern und damit den langsamen Eintritt der Bromwirkung erklären; anderseits ist es denkbar, daß der Kaltblüter diese Spaltung nicht durchführt und deshalb auf Natriumbromid nicht einschläft. Daß hingegen molekulares Brom auch Frösche betäubt, ist durch Untersuchungen von Binz[8]) bekannt, welcher Frösche in einer Bromdampfatmosphäre atmen ließ. Diese Versuchstechnik hat aber manches Mißliche an sich; Verätzungen insbesondere der Respirationsschleimhaut mit reflektorischen Fernwirkungen könnten immerhin das Bild trüben; andererseits tritt dabei die Narkose nicht immer sehr deutlich auf. Wir injizierten deshalb Fröschen eine 1 proz. Bromlösung in physiologischer Kochsalzlösung intravenös, vorsichtig, zehntelkubikzentimeterweise. Nach Verwendung von durchschnittlich 1,2—1,6 ccm unserer Lösung war ein narkotischer Zustand der Frösche eingetreten. Daneben schlug das Herz sehr verlangsamt, z. B. 40 mal in der Minute gegen 66 mal zu Beginn des Versuches. Danach übt also tatsächlich das Brom in der Molekularform narkotische Wirkungen aus.

Jedoch die Versuche, welche wir in dieser Richtung am Meerschweinchen anstellten, sprachen wieder dagegen, daß die einschläfernde Wirkung des Natriumbromids auf dem Umwege über Brom (Br_2) gehe. Die Versuchsanordnung war folgende: Wir prüften zunächst, ob die intravenöse Injektion von Bromwasser bei den Meerschweinchen akut dieselben charakteristischen Erscheinungen hervorrufe, wie das Natriumbromid bei subcutaner Injektion binnen Stunden. Als Kriterien benützten wir einerseits den tiefen Bromnatriumschlaf, wie er im vorstehenden geschildert wurde, anderseits die Hemmung der epileptiformen Krämpfe, welche der Campher bei den Meerschweinchen erzeugt. Da wir diesen Effekt des Natriumbromids noch nicht besprochen haben, sei er hier genauer ausgeführt.

Wenn man Meerschweinchen von 200—250 g Körpergewicht wenigstens 1,5—2 ccm 10 proz. Campheröl intraperitoneal einspritzt, so tritt gewöhnlich schon nach 7 Minuten ein epileptiformer Krampfanfall auf. Nach einer Pause folgt ein zweiter und dritter Anfall mit steigender Heftigkeit, und schließlich entwickelt sich ein Status epilepticus, bei dem das Tier anfangs mächtig herumgeschleudert wird und schließlich, ganz erschöpft daliegend, noch immer Laufbewegungen und klonische Zuckungen der gesamten Muskulatur zeigt. Dieser Zustand dauert viele Stunden und endet in der Regel mit dem Tod des Tieres. *Z. B.*



Meerschweinchen von 210 g Gewicht.

5^h 22^m p. m.	2ccm 10 proz. Campheröl intraperitoneal.
5^h 29^m	1. klon.-ton. Krampfanfall; dann Ruhe.
5^h 38^m	2. Krampf; rasch vorüber; Tier schreit, hält sich aber noch auf den Beinen.
5^h 43^m	3. Anfall: Herumwerfen des ganzen Körpers.
5^h 47^m	4. Anfall; große Intensität, 1 Minute Dauer; dann Ruhe; das Tier ist erschöpft und liegt mit gespreizten Beinen auf dem Bauch.
5^h 52^m	5. Anfall.
5^h 54^m	6. Anfall.
5^h 58^m	7. Anfall; anschließend permanenter Status epilepticus.
6^h	Tier liegt auf der Seite; Status epilepticus.
7^h 45^m	Tier liegt auf der Seite; Status epilepticus.
9^h	Tier liegt auf der Seite; Status epilepticus.
11^h	Tier liegt auf der Siete; Status epilepticus.

Am nächsten Morgen: Tier tot.

In der Zeit zwischen den einzelnen Krampfanfällen ist die Erregbarkeit des Tieres gegen Beklopfen sehr gesteigert. Diese schweren epileptiformen Campherkrämpfe können nun durch hohe Bromnatriumdosen unterdrückt werden. Z. B.

Meerschweinchen von 215 g Gewicht.

4^h p. m.	10 ccm 10 proz. BrNa-Lösung subcutan.
4^h 40^m	2 ccm 10 proz. Campheröl intraperitoneal.
4^h 55^m	1. Krampf von kurzer Dauer.
5^h	Großer epileptischer Anfall.
5^h 5^m	Keine gesteigerte Empfindlichkeit gegen Beklopfen.
5^h 3^m	Ein schwacher rudimentärer Anfall: klon. Zittern mit dem Kopf; keine gesteigerten Reflexe.
5^h 20^m	Tier schläft, verträgt Seitenlage.
5^h 30	Mitten im Schlaf ein schwacher epilept. Anfall: durch einige Sekunden Laufbewegungen mit den Beinen.
5^h 40	Tier schläft; Kneifen der Beine löst kurze Reflexzuckungen aus; ein rudimentärer Krampf: einige Laufbewegungen ganz isoliert mit den Vorderbeinen, dann wieder Ruhe.
6^h	Tiefer Schlaf; Kneifreflexe positiv.
6^n 20^m	Tiefe Narkose; kaum Reflexe auslösbar; Tier ganz schlaff, Atmung sehr seicht.
7^h 30^m	Tier reflexlos; seltene Atmung, Abkühlung.
9^h	Tiefster Schlaf.

Am nächsten Morgen : Tier tot.

Wir hatten hier letale Mengen von Campher und von Natriumbromid verwendet. Es gelingt jedoch auch, mit schwächeren BrNa-Dosen die Meerschweinchen gegen Campherepilepsie zu schützen; z. B. durch subcutane Injektion von 5 ccm 10 proz. Lösung. Das ist eine Dose, welche für sich in der Regel noch keinen schwereren Bromschlaf erzeugt. 45 Minuten nach der Injektion waren mehrere Tiere bereits gegen die Campherkrämpfe geschützt. Es kann sich bei Verwendung



solcher schwächeren Dosen ereignen, daß nach längerer Zeit, mitten aus der Ruhe heraus, plötzlich ein leichter Krampfanfall stattfindet, dann aber wieder völlige Ruhe eintritt; oder man merkt es den Tieren an, daß sie gleichsam an der Grenze der Explosion stehen: es kommt zu keinem echten Krampfanfall, aber das Tier zeigt ein klonisches Zittern des Kopfes und Zucken einzelner Muskeln und ist gegen Beklopfen sehr nervös. Der Schutz gegen die Krämpfe kann auch bloß während der ersten Stunden andauern, so daß die epileptischen Anfälle später dennoch auftreten; merkwürdigerweise beobachtet man diese Erscheinung auch manchmal bei höheren Bromnatriumdosen. Umgekehrt kann man aber, wenn man bei einem Meerschweinchen zuerst Campherepilepsie erzeugt und z. B. nach einer Stunde 8 ccm 10 proz. BrNa-Lösung subcutan injiziert, deutlich wahrnehmen, wie binnen 40 Minuten die Anfälle geringer werden und etwa nach 1 Stunde vollständig verschwinden.

Beim Einschlafen solcher Tiere scheinen zwei narkotische Komponenten sich zu summieren und zu verstärken: sowohl das Bromsalz, als auch der Campher. Denn derselbe übt, abgesehen von den Reizerscheinungen, außerdem auf bestimmte Abschnitte des Nervensystems eine narkotische Wirkung aus; dieselbe ist bekanntlich allein und unkompliziert bei Fröschen zu beobachten.

Eine Abschwächung der Campherkrämpfe durch kleinere Bromnatriumdosen, welche noch keinen eigentlichen Schlaf erzeugen und im akuten Versuch noch nicht schützen, kann man doch erzielen, wenn man die Meerschweinchen längere Zeit behandelt: z. B. 10 Tage hindurch, täglich einmal 2,5 ccm 10 proz. BrNa-Lösung subcutan. Die Tiere lassen dann nur zeitweise etwas den Kopf hängen, sind aber wach und laufen im nächsten Augenblick lebhaft umher; die Campherkrämpfe sind dabei nicht restlos unterdrückt, aber bedeutend schwächer, so daß die Tiere, ohne umzufallen und ohne in der Ortsbewegung gehindert zu sein, ein fortwährendes Zittern und Schütteln des Körpers zeigen. „Große" Anfälle und der typische Status epilepticus kommen nicht zustande; die Tiere sterben auch nicht, sondern überleben die Vergiftung.

Zur Entscheidung der Frage nun, ob die durch Natriumbromid hervorgerufenen Funktionsänderungen des Nervensystems auf molekulares Brom (Br_2) zu beziehen seien, prüften wir, ob die gleichen Erscheinungen (Bromschlaf und Hemmung der Campherkrämpfe) auch nach Einverleibung von Bromwasser auftreten. Wir injizierten den Meerschweinchen eine 1 proz. Lösung von Brom in physiologischer Kochsalzlösung langsam, zehntelkubikzentimeterweise intravenös. Es genügen schon sehr geringe Mengen, durchschnittlich 0,5 ccm, um Meerschweinchen von 200—250 g Gewicht akut zu töten. Wurden kleinere Mengen der Bromlösung injiziert, etwa 0,3 ccm, so zeigten die



Tiere allerdings ein Verhalten, das wir anfänglich als leichten Bromschlaf deuteten: die Meerschweinchen sitzen still und zusammengekauert da, zittern leicht und machen ev. auch kleine Augen; Kneifreflexe und Lagekorrektur sind erhalten. Aber dieser Zustand geht in der Regel rasch vorüber; nach 50 Minuten z. B. trifft man die Tiere bereits bedeutend lebhafter an. Niemals ist es uns gelungen, auf diesem Wege den typischen schweren Schlaf zu erzeugen wie durch hohe Bromnatriumdosen, in welchem die Meerschweinchen in jede beliebige Körperstellung gebracht werden können, ohne darauf zu reagieren. Das ruhige Dasitzen, die zusammengeduckte Haltung, das gesträubte Fell und das Zittern faßten wir später nicht mehr als charakteristische Symptome der Bromwirkung auf, da wir beobachteten, daß auch irgendwelche anderen Eingriffe (verschiedenartige Injektionen, Aderlaß usw.) die Meerschweinchen in einen ähnlichen Zustand überführen können.

Ebensowenig wie den tiefen Bromschlaf konnten wir durch Injektion der Bromlösung einen Schutz gegen die epileptiformen Campherkrämpfe erzielen. Infolgedessen geriet unsere Vermutung, daß Natriumbromid auf dem Umwege über Brom (Br_2) wirke, bereits ins Wanken. Der Vollständigkeit halber wurden jedoch noch andere Versuche zur Entscheidung der Frage unternommen.

Wenn aus dem Natriumbromid im Körper der Meerschweinchen Brom abgespalten würde und den Schlaf erzeugte, so müßte es gelingen, durch Substanzen, welche die Molekülform des Broms (Br_2) zerstören, den Eintritt des Schlafes zu verhindern oder wenigstens denselben deutlich abzuschwächen. Es gibt zahlreiche Stoffe, welche im Reagensglas die gelbbraune Bromlösung entfärben bzw. zerstören. Wir wählten zuerst das Natriumthiosulfat in 8proz. Lösung, d. i. ebenfals $^2/_3$-normal. Gleichzeitig mit der Natriumbromidlösung spritzten wir den Meerschweinchen ein Drittel der äquimolekularen Thiosulfatmenge unter die Haut; die übrigen zwei Drittel sendeten wir in $1^1/_2$—2stündigen Pausen nach, so daß wir während der Entwicklung des Bromschlafes die Tiere unter einem dauernden Strom von Natriumthiosulfat erhielten. Kontrollversuche zeigten, daß die verwendeten Salzmengen als solche die Tiere nicht schädigten. Trotzdem wurde die Natriumbromidwirkung nicht abgeschwächt, im Gegenteil, der Schlaf bei den Bromid-Thiosulfattieren fiel noch stärker aus als bei den Bromidtieren.

Zum gleichen Resultat gelangten wir bei allen übrigen Mitteln, welche wir anwendeten, um die Molekülform des Broms zu zerstören: beim Urotropin in 10proz. Lösung, beim Harnstoff in 10proz. Lösung und beim zimtsauren Natrium in 5proz. Lösung. Alle diese Substanzen wurden reichlich im Übermaß zugeführt, so daß sie imstande waren, ein Vielfaches der tödlichen Dose von Brom (d. i.



5 mg) zu entfärben bzw. zu zerstören. Wir sicherten uns auch gegen den möglichen Einwand, daß etwa Natriumthiosulfat nur im Reagensglas, nicht aber im Organismus die Brommolekülform zerstöre, oder daß etwa die gebildeten Reaktionsprodukte selbst narkotische Eigenschaften besäßen: denn es gelingt, durch vorherige subcutane Injektion von $Na_2S_2O_3$ ein Meerschweinchen gegen die nachfolgende intravenöse Injektion der tödlichen Bromdose zu schützen; die Tiere sind nachher nicht einmal schläfrig:

Meerschweinchen von 200 g Gewicht.

10^h 18^m a. m.	2,5 ccm 2,6 proz. $Na_2S_2O_3$ subcutan.
11^h 15^m	2,5 ccm 2,6 proz. $Na_2S_2O_3$ subcutan.
11^h 40^m	0,5 ccm 1 proz. Bromlösung intravenös. Tier nachher munter.
12^h 20^m p. m.	Tier munter, frißt; entleert blutigen Harn.
12^h 40^m	Tier läuft lebhaft umher.
1^h 45^m	Tier läuft lebhaft umher.
2^h 30^m	Tier läuft lebhaft umher.
3^h 30^m	Tier läuft lebhaft umher.

Am nächsten Tag: Tier munter, läuft herum, frißt.

Gegen die Verwertung dieses Versuches in unserem Sinne erscheint noch ein Einwand möglich: denn das intravenös injizierte Brom kann bereits in der Blutbahn durch zirkulierendes Thiosulfat zerstört worden sein, bevor es die Nervenzentren erreichte. Beim Natriumbromidschlaf hingegen könnte möglicherweise aus dem Bromnatrium erst in den affizierten Nervenzentren nascierendes Brom gebildet werden; wenn nun das subcutan verabreichte Thiosulfat in diese Nervenzentren nicht hineinkäme, so wäre der negative Ausfall der Bromid-Thiosulfatversuche verständlich. Diese Vorstellung ist dem eigentümlichen Verhalten von Toxin und Antitoxin nachgebildet, welches Hans H. Meyer und Ransom[9]) beim Tetanus- und beim Diphtheriegift gefunden haben. Auch dort zirkuliert das Gegengift nur im Blute und dringt nicht ins Zentralnervensystem ein; daher vermag es eine Toxinmenge, welche in die Nervenstämme oder in die Nervenzentren eingedrungen ist, nicht zu entgiften, sofern es subcutan oder selbst intravenös injiziert wird.

Wir halten es jedoch für unwahrscheinlich, daß ein analoges Verhalten bei Natriumbromid und Thiosulfat bestehe, da doch Brom bei intravenöser Injektion einen ganz anderen Funktionszustand des Nervensystems erzeugt als Bromid. Letztere Erscheinung könnte nur insofern noch anders gedeutet werden, wenn wir annehmen, daß Bromwasserstoffsäure und Brommolekül zufolge verschiedener Löslichkeitsverhältnisse nach der Injektion an ganz verschiedene Stellen des Nervensystems hinkämen. Das ist aber experimentell kaum zu entscheiden.



Nach all dem ist es sehr unwahrscheinlich, daß der Organismus des Meerschweinchens aus dem Natriumbromid molekulares Brom abspalte, und daß dieses die narkotischen Wirkungen ausübe. Selbst wenn nicht das Molekül als solches, sondern weitere Umwandlungsprodukte wirksam wären, müßte es doch gelingen, durch Zerstörung des Broms in statu nascendi mittels geeigneter Substanzen die Nervenwirkungen aufzuheben. Daß wir dies nicht vermochten, wurde im vorstehenden ausgeführt. Da wir aber diese Gedankenrichtung einmal aufgenommen hatten, prüften wir trotzdem noch, ob etwa Umwandlungsprodukte des molekularen Broms dem Natriumbromid analog wirken. Wir wählten einerseits das Reaktionsprodukt aus 1 proz. Bromwasser und Meerschweinchenblut oder -serum, also eine Brom-Eiweißverbindung; diese wirkte auf unsere Versuchstiere nicht narkotisch. Anderseits prüften wir das Reaktionsprodukt aus 1 proz. Bromwasser mit 1 proz. Natroncarbonatlösung; diese sollte als Repräsentant der alkalischen Gewebsflüssigkeiten gelten. Dabei entstand, wenn auch nicht genau quantitativ, vorwiegend Natriumhypobromit (NaBrO), eine Verbindung, welche das Brom wieder in anderer Form enthält: als Hypobromition (BrO). Wir verglichen auch die Wirkung dieser Lösung mit einer anderen, welche Realschuldirektor Rudolf Böhm (Wien) für unsere Zwecke durch Einleiten von Brom in eine schwache Natroncarbonatlösung darstellte; diese Lösung enthielt annähernd 1% Hypobromit und wurde wegen der Unbeständigkeit dieser Verbindung sofort nach der Herstellung im Tierversuch verwendet. Die beobachteten funktionellen Wirkungen waren bei beiden Lösungen im wesentlichen gleich.

Natriumhypobromit (NaBrO), intravenös injiziert, führt zu leichten narkotischen Erscheinungen. Dafür folgendes Beispiel:

Meerschweinchen von 190 g Gewicht.

10^h 30^m a. m.	3 ccm 1 proz. NaBrO-Lösung intravenös.
11^h 35^m	Tier sofort schläfrig: sitzt still, läßt den Kopf auf der Tischplatte aufliegen; Lidspalte verengt; Ataxie; die über die Tischkante herabgehängten Hinterbeine werden nicht korrigiert; Seitenlage wird vorübergehend vertragen; allgemeine Muskelspannung schlaff; Tier frißt nicht; stark zuckende Bewegungen des Körpers; Kneifreflexe empfindlich.
12^h 5^m p. m.	Tier schläft noch in mäßig starkem Grade; Rückenlage wird vorübergehend vertragen.
12^h 25^m	Tier lebhafter als früher, indem es die Rückenlage prompt korrigiert; sonst sitzt es aber da wie ein BrNa-Tier: es sitzt still, Kopf gesenkt, Augen geschlossen; Zittern; es frißt nicht; macht einige Schritte lebhafter, dann schläft es wieder ein.
1^h	Bromschlafstellung leichteren Grades; Lagekorrektur positiv; Augen zu; Tier läßt sich für Augenblicke erwecken, dann schläft es wieder ein.



2^h	Tier sitzt schläfrig da; korrigiert aber energisch die Lage.
4^h	Tier sitzt schläfrig da; korrigiert aber energisch die Lage.

Am nächsten Tag: Tier wach, etwas faul; Urin gibt mittels Guajactinktur Blutreaktion.

Wir erzielten auch in einigen Fällen einen vollständigen Schutz oder eine starke Abschwächung der Campherkrämpfe; z. B.:

Meerschweinchen von 190 g Gewicht.

$12^h\ 5^m$	3 ccm 1 proz. NaBrO-Lösung intravenös. Tier sitzt still, läuft nicht; Rucken des Körpers, Rückwärtsbewegung; Muskelspannung schlaff; Kopf sinkt zu Boden, Blick matt, Augen etwas verengt; Ataxie: leichtes Wackeln; Seitenlage wird vorübergehend vertragen; Kneifreflexe lebhaft.
$12^h\ 11^m$	2 ccm 10 proz. Campheröl intraperitoneal. Zunehmende motorische Schlaffheit und Ataxie; Augen geschlossen; Tier machausfahrende ataktische Bewegungen (Injektionsschmerz?); dann liegt es wieder schlafend da.
$12^h\ 17^m$	Ein sehr kleiner Kramphanfall.
$12^h\ 20^m$	2. Krampf, sehr schwach; inzwischen liegt das Tier schlafend und platt am Boden.
$12^h\ 24^m$	3. Krampf: ganz kurz, klein, fibrilläre Zuckungen; gegen Beklopfen etwas gesteigerte Empfindlichkeit.
$12^h\ 30^m$	Bisher nur rudimentäre Zuckungen, anfallsweise, während eine totale schlaffe Lähmung herrscht; Tier liegt auf Rücken; Kneifreflexe positiv.
$12^h\ 38^m$	Tier stirbt.

Zahlreiche Tiere starben infolge der Hypobromitinjektion, und fast alle bekamen blutigen Urin und schokoladefarbige Nieren. Dabei war der erzielte Schlaf noch keineswegs maximal, noch nicht so tief wie bei höheren Bromnatriumdosen. Diese letzteren hingegen erzeugen, selbst wenn sie letal wirken, keinen blutigen Urin und keine Veränderung des Blutfarbstoffes. Wir ziehen daraus den Schluß, daß das Hypobromition (BrO) nicht die gesuchte Form des Broms ist.

Die Veränderung des Hämoglobins in schokoladefarbiges Methämoglobin trat besonders stark und allgemein wahrnehmbar auf, wenn wir den Tieren Natriumbromat ($NaBrO_3$) injizierten, ein Salz, welches das Brom wieder in anderer Form enthält, nämlich als Bromatjon (BrO_3). Wir prüften auch dieses Salz der Vollständigkeit halber. Die erste subcutane Injektion, welche wir mit dieser Substanz einem Meerschweinchen machten (5 ccm 2 proz. Lösung bei einem Tier von 310 g), brachte uns für den ersten Augenblick eine willkommene Überraschung: binnen 30—40 Minuten versank das Tier in einen Zustand, der dem tiefsten Bromschlaf täuschend ähnlich sah. Das ging also mit einer Geschwindigkeit, wie man sie bei subcutaner Injektion wirksamer Jonenarten gewohnt ist. Aber bald entleerte das Tier blutigen



Harn, nach einigen Stunden starb es, und bei der Sektion fanden wir durchwegs schokoladefarbiges Blut. Auch die Hoffnung, daß kleinere Dosen bereits narkotisch wirkten und erst größere die Blutveränderung erzeugten, erfüllte sich nicht*).

Wir gelangten demnach endgültig zur Anschauung, daß eine chemische Umwandlung des Natriumbromids in irgendwelche anderen Formen (Brommolekül, Bromeiweiß, Hypobromit, Bromat) im Organismus des Meerschweinchens nicht stattfindet und daß die akuten Nervenwirkungen den Bromidjonen, wenn nicht dem Bromnatriummolekül als solchem zuzuschreiben sind**).

Um Anhaltspunkte über etwaige Wirkungen des Bromnatriummoleküls zu gewinnen, wurden außerdem auch mehrere andere Bromsalze geprüft: Kalium-, Ammonium-, Calcium- und Magnesiumbromid.

Das Bromkalium äußerte im wesentlichen ähnliche Wirkungen wie das Bromnatrium, z. B.

Meerschweinchen von 240 g Gewicht.

10^h 50^m a. m.	7 ccm 8 proz. BrK-Lösung subcutan.
11^h 30^m	Munter.
11^h 50^m	Munter.
12^h 50^m p. m.	Spontan faul, aber in den Bewegungen behende.
2^h	Spontan faul, aber in den Bewegungen behende.
4^h	Tier liegt faul am Bauch; läuft nicht; Kopf gesenkt, Lidspalte offen; Tier bleibt auf der Seite liegen, zittert: also deutliche Betäubung; Reflexe positiv.
10^h 30^m p. m.	Tier kann noch sitzen, ataktisches Schwanken; verstellte Hinterbeine werden korrigiert; Kneifreflexe positiv; Seitenlage wird schlaff vertragen: also sichtliche Betäubung.
Am nächsten Tag:	
10^h a. m.	Tier kann sich nicht mehr aus der Rückenlage befreien; zittert, Reflexe stark abgeschwächt; heiserer Schrei; Schlaf.
2 hp. m.	Tier liegt schlaff am Bauch; keine Lagekorrektur; Kneifreflexe positiv; Zittern in der Kälte.

*) Wenn beim NaBr-Schlaf das Br_2, BrO oder BrO_3 bloß oder vor wiegend in den betreffenden Nervenzentren erzeugt würde, dann könnte allerdings die Methämoglobinbildung im Blut ausbleiben. Dies wäre vielleicht durch direkte Einspritzung der genannten stark aviden Substanzen ins Gehirn zu entscheiden. Wir haben das jedoch unterlassen, weil uns die Methode ziemlich grob und unphysiologisch vorkommt.

**) Mit Rücksicht auf die Möglichkeit einer Spaltung des Natriumbromids injizierten wir solches auch Warmfröschen intravenös, ohne jedoch auf diese Weise einen Schlaf zu erzielen. Die Frösche wurden vor und nach der Injektion in möglichst warmem Wasser gehalten, wobei wir eine zu starke Annäherung an diejenige Temperatur vermieden, bei welcher die Frösche in die reversible Wärmenarkose verfallen (38,5° C).



11^h p. m.	Tier liegt schlaff am Bauch; Hinterkörper paretisch; über die Tischkante herabgezogene Hinterbeine werden nicht korrigiert; Korrektur der Seitenlage und Kneifreflexe positiv.
Am 3. Tag:	Tier wach, aber matt.

Beim Kaliumbromid tritt die lange Dauer bis zum Eintritt der schwereren narkotischen Erscheinungen (5—6 Stunden) besonders hervor. Es geht hier oft noch langsamer als beim Bromnatrium. Ferner ist das Schließen der Lisdpalte fürs Bromnatrium charakteristischer als für Bromkalium. Doch dürften wir nicht fehlgehen, wenn wir diese Abweichungen als nebensächlich auffassen. Die Kaliumjonen üben bekanntlich starke Eigenwirkungen auf Herz und Nervensystem aus (erst Erregung, dann Lähmung) und so können sich kleine Modifikationen wohl erklären. Aufs Kaliumjon dürfte es auch zu beziehen sein, daß Kaliumbromid bereits in solchen Mengen tödlich wirkt, in welchen Natriumbromid das Leben der Tiere nicht gefährdet. Die Kaliumjonen stören also die Bromidwirkung in ihren Hauptzügen nicht, sondern lassen dieselbe deutlich erkennen.

Ganz anders verhalten sich in dieser Beziehung die Ammonium-, Calcium- und Magnesiumjonen. Wenn man einem Meerschweinschen von 200 g eine äquivalente Menge von Ammoniumbromid subcutan injiziert (z. B. 5—7 ccm 6,6 proz. Lösung), so entwickelt sich in wenigen Minuten eine schwere Lähmung des Tieres nebst starker Reflexsteigerung. Dann folgen einige klonische Krampfzuckungen, schließlich ein oder zwei allgemeine tonische Streckkrämpfe, und dann stirbt das Tier, indem die Atmung still steht und das Herz noch etwas weiter schlägt. In etwa 9 Minuten ist das ganze Schauspiel zu Ende. Es handelt sich hier um eine akute Ammoniumvergiftung, welche die Bromidwirkung erst nicht aufkommen läßt.

Interessant ist das Verhalten des Ammoniumbromids im Erlenmeyerschen Gemisch. Wir injizierten subcutan eine Lösung von 2 g Bromkalium, 2 g Bromnatrium und 1 g Bromammonium in 50 ccm Wasser, d. i. also eine 10 proz. Salzlösung. Davon verabreichten wir den Meerschweinchen 6 ccm; das entspricht einem Gehalt von 0,12 g Ammoniumbromid; z. B.

Meerschweinchen von 240 g Gewicht.

10^h 50^m a. m.	6 ccm Erlenmeyer subcutan.
11^h 5^m	Tier sitzt ruhig, schließt die Augen, läßt die Hinterbeine verstellen; Schmerzempfindung herabgesetzt; Lagekorrektur positiv.
11^h 10^m	Beginnender Schlaf: Kopf gesenkt, seitlich geneigt, Lidspalte geschlossen; Zittern und Taumeln.
11^h 30^m	Tier liegt am Bauch, zittert; Augen verengt; Tier läuft nicht; Lagekorrektur prompt; Kneifreflexe hinten abgeschwächt; Parese des Hinterkörpers.



11^h 45^m	Status idem.
12^h 50^m p. m.	Tier matt, ataktisch; Reflexe positiv, Lagekorrektur prompt.
2^h	Betäubung jetzt schwerer; Tier bleibt auf der Seite liegen; Reflexe positiv; starkes ataktisches Schwanken; Tier liegt am Bauch.
4^h	Ziemlich tiefer Schlaf; Tier korrigiert verstellte Hinterbeine, sowie Seiten- oder Rückenlage nicht; Tier schlaff; Reflexe positiv; Zittern nur in der Kälte, nicht in der Wärme.
10^h 30^m p. m.	Tiefe schlaffe Narkose ; Kneifreflexe positiv.
Am nächsten Tag:	
10^h a. m.	Tier liegt noch immer ruhig da, korrigiert Lageveränderungen mangelhaft; Kneifreflexe abgeschwächt.
2^h p. m.	Tier liegt am Bauch; matt, paretisch; Lage wird korrigiert, aber langsam.
11^h p. m.	Tier munter.
am 3. Tag früh	Tier munter.

Abweichend vom Bromnatriumschlaf tritt hier sehr rasch eine Schläfrigkeit des Tieres ein, verbunden mit Ataxie und abgeschwächten Reflexen. Dabei zeigt sich eine leichte motorische Parese insbesondere des Hinterkörpers. Die Lagekorrektur hingegen erfolgt prompt. Dieses Bild entspricht nicht dem gewöhnlichen Bromschlaf. Tatsächlich kommt dieser erst später voll zum Ausdruck, etwa nach 3 Stunden, also mit der gewohnten „Inkubationsfrist" wie beim Natrium- und Kaliumbromid. Die anfänglichen Symptome sind hingegen durch Ammoniumjonen erzeugt; es handelt sich um eine leichte Lähmung.

Wenn man nun die gleiche Menge von Ammoniumbromid, welche in der verwendeten Dose des Erlenmeyerschen Gemisches enthalten ist, allein einem Meerschweinchen injiziert (2 ccm 6proz. Lösung, d. i. 0,12 g NH_4, Br). so stirbt das Tier in 20—30 Minuten an akuter Ammoniumvergiftung. Wir stehen hier vor der interessanten Tatsache, daß schlaferzeugende Mengen des Erlenmeyerschen Gemisches, welche das Leben der Tiere nicht gefährden, solche Ammoniumbromidmengen enthalten, welche für sich allein das Tier töten. Im Erlenmeyerschen Gemisch wird also das giftige Ammoniumjon durch andere Jonen abgeschwächt ähnlich wie in der Ringerschen Lösung z. B. das Kalium durch Calcium. Es wäre biologisch interessant, diese Verhältnisse genau zu studieren; wir haben es jedoch unterlassen, um nicht von unserem Thema zu weit abzuschweifen.

Sehr merkwürdig, aber zur Beobachtung der Bromwirkung nicht sehr geeignet fielen die Versuche mit Kalziumbromid aus. Wir verwendeten auch dieses Salz in $^2/_3$ N-Lösung, d. i. 6%.

Die ersten zwei Injektionen (5 ccm und 8 ccm bei Meerschweinchen von 220g) brachten eine eigenartige Überraschung: Nach 10—15 Minuten gebärdeten sich die Tiere sehr aufgeregt, richteten sich hoch auf, stützten sich dabei mit den Vorderbeinen gegen das Drahtgitter des Käfigs oder auf andere Tiere, sperrten stark das Maul auf und schnappten nach Luft, stießen auch kurze Schreie aus;



die Atmung war sehr langsam und vertieft und dabei fanden mächtige inspiratorische Einziehungen am Thorax und in den Flanken statt. Es war das Bild, wie man es bei Kindern mit Kehlkopfkrupp oder Laryngospasmus zu sehen gewohnt ist. Dabei waren Kneifreflexe und Lagekorrekturen positiv. Etwa nach einer halben Stunde wurden die Tiere sehr matt, nach dreiviertel Stunden lagen sie erschöpft da und zeigten keine Atemnot mehr. Allmählich schwächten sich die Reflexe ab und zwei Stunden nach der Injektion trat exitus letalis ein. Bei der Sektion waren die oberen Luftwege vollständig frei, die Lungen waren nicht gebläht (wie beim Bronchialasthma), sondern klein, kollabiert. In der Bauchhöhle fand sich freie Flüssigkeit und unter dem Peritoneum parietale und viscerale waren multiple kleine Blutungen zu sehen (Erstickungsblutungen?).

In der Folgezeit gelang es uns jedoch nicht mehr, diese eigentümlichen Anfälle von Atemnot zu erzeugen, weder bei größeren, noch bei ganz jungen Tieren. Die Kontrolleversuche mit äquivalenten Mengen von Calciumchlorid führten merkwürdigerweise in einem Falle zu dem gleichen Bild; alle anderen Versuche versagten ebenfalls.

Auch zum Studium der Bromwirkungen ist das Calciumbromid nicht gut geeignet: die Tiere zeigen rasch nach der Injektion einsetzende Lähmungserscheinungen; sie fallen mit dem Hinterkörper auf die Seite, sinken flach auf den Boden und zeigen Paresen der Hinterbeine beim Kriechen. Jedenfalls ist das Bild des Bromschlafes durch fremde Erscheinungen verwischt. Später, nach Stunden, verfallen die Tiere in einen Zustand, der einer Brombetäubung ähnlich sieht. Der Ausgang ist in der Regel tödlich. Diese abweichenden Erscheinungen sind auf die Giftigkeit der Kalziumjonen zu beziehen.

Die Injektion von Magnesiumbromid in $^2/_3$ N-Lösung (12%) führt schon in Mengen von 4 ccm, wo Natriumbromid fast wirkungslos bleibt, binnen 15—30 Minuten zu einer schweren Magnesiumnarkose, wie sie beim Magnesiumsulfat und -chlorid durch Meltzer und Auer[10]) entdeckt wurde; dieselbe wird nach etwa 60 Minuten schwächer; nach einigen Stunden kann das Tier bereits herumlaufen, und am nächsten Morgen ist es völlig munter. Also auch die Magnesiumverbindung des Broms ist wegen der starken Magnesiumwirkung ungeeignet zum Studium der Bromwirkungen.

Da, wie schon erwähnt, Natrium- und Kaliumbromid in den Hauptzügen ähnlich wirkten, schrieben wir die beobachteten Nervenwirkungen nunmehr den Bromidjonen zu. Mit dieser Ansicht schien uns nur der Umstand noch nicht zu stimmen, daß es sowohl bei der subcutanen, als auch bei der intravenösen Injektion von Natriumbromid meist stundenlang dauert, bis eine starke Wirkung eingetreten ist. Dem entgegen wirken doch andere Jonenarten, z. B. Oxalat, Ammonium oder Magnesium, schon binnen Minuten sehr energisch. Ferner ist es auffallend, daß z. B. 7 ccm 10proz. Bromnatriumlösung, intravenös verabreicht, überhaupt keine so starke Wirkung erreichen, wie die gleiche Menge nach subcutaner Injektion. Da wir nun durch



alle übrigen Versuchsresultate genötigt waren, an der Bromidjonenwirkung festzuhalten, so mußten wir die Eigentümlichkeiten im zeitlichen Verlauf der Bromerscheinungen auf besondere Resorptions- und Ausscheidungsbedingungen im Organismus beziehen: einerseits könnte die Subcutis in der Regel sehr langsam resorbieren (in der Tat kann man in ganz vereinzelten Fällen auch rascher einsetzende Bromwirkungen beobachten), anderseits wird vielleicht die intravenös injizierte hochprozentige Bromsalzlösung zu rasch durch die Nieren ausgeschieden.

Von solchen Erwägungen ausgehend, exstirpierten wir einer Anzahl von Meerschweinchen die Nieren in Äthernarkose. 6—7 Stunden nachher, als die Tiere völlig munter waren, oder auch erst nach 30 Stunden injizierten wir diesen Meerschweinchen kleinere und größere Natriumbromidmengen intravenös. Dabei fanden wir tatsächlich eine Verstärkung der Wirkung und einen beschleunigten Eintritt derselben. Z. B.

Meerschweinchen von 200 g Gewicht.

11h a. m.	Nierenexstirpation (Äthernarkose).
4h p. m.	Tier munter, länft herum.
4h 5m	2,5 ccm Natrinmbromidlösung (10 proz.) intravenös.
4h 15m	Tier sitzt mit engen Augen da, läuft nicht herum, zittert; Kopf
4h 25m	sinkt herunter; Rückenlage wird vorübergehend geduldet; Kneifreflexe positiv.
4h 40m	Deutlicher Bromschlaf; Tier bleibt am Rücken liegen, Korrektur der Hinterbeine positiv.
6h	Tier liegt am Bauch; Lidspalte verengt; ataktisches Schwanken; Tier bleibt auf der Seite liegen; Kneifreflexe positiv; Bromschlaf schwereren Grades.
8h	Schwerer Schlaf; Ataxie; Daliegen wie sonst nach großen subcutanen BrNa-Gaben.

Am nächsten Tag: Tier tot.

Meerschweinchen von 200 g Gewicht.

11h a. m.	Nierenexstirpation (Äthernarkose).
3h 15m p. m.	Tier munter, lebhaft.
	8 ccm 4 proz. Kochsalzlösung subcutan.
4h 15m	Tier ziemlich munter; Bewegungen rasch, etwas Zittern; Augen offen, frischer Ausdruck.
4h 50m	Tier frißt.
5h 10m	Tier munter und behende.
5h 45m	Desgleichen.
8h p. m.	Desgleichen.
Am nächsten Tag:	
10h a. m.	Tier munter und behende.
4h 15m p. m.	Desgleichen.
	Muskeln etwas gespannt, rigide.
	5 ccm 10 proz. BrNa-Lösung intravenös.



4^h 30^m	Tier sitzt still, zittert; Augen verengt, Kopf sinkt herunter; Korrektur der Rückenlage etwas träge.
4^h 40^m	Augen geschlossen; Tier bleibt am Rücken liegen; Schlaf vertieft; Korrektur der Hinterbeine und Kneifreflexe positiv.
6^h	Schwerer Bromschlaf.
8^h	Dasselbe.
Am 3. Tag:	Tier tot.

Schon auffallend kleine Mengen von Natriumbromid erwiesen sich also bei nephrektomierten Tieren wirksam, und der Schlaf trat bereits binnen Minuten ein, während wir bei normalen Tieren bis zu Stunden warten mußten. Dosen von 2,5— 3 ccm 10 proz. Bromnatriumlösung waren noch zu schwach, um auch gegen Campherkrämpfe zu schützen. Bei Dosen von 5 ccm erzielten wir einen temporären Schutz, indem die Campherkrämpfe nicht, wie gewöhnlich, schon nach 7 Minuten, sondern etwa nach 35 Minuten auftraten*).

Um den Einwand auszuschließen, daß etwa die mit der Operation verbundene $^1/_2$—$^3/_4$stündige Äthernarkose am Vormittag das Tier um so viel empfindlicher gegen die intravenöse Bromnatriuminjektion gemacht habe, narkotisierten wir Meerschweinchen während derselben Zeitdauer, ohne ihnen die Nieren wegzunehmen. Am Nachmittag bekamen auch sie 5 ccm 10 proz. Bromnatriumlösung intravenös. Eine mäßige Steigerung der Empfindlichkeit war bei diesen Tieren wahrzunehmen, in dem Sinne, daß sie nicht erst nach Stunden, sondern schon nach 15 Minuten leichte Bromwirkungen zeigten: etwas spontane Trägheit, Ruhigsitzen, verengte Lidspalte, gesträubtes Fell, leichtes Zittern. Die Erscheinungen vertieften sich auch allmählich etwas, indem die Tiere vorübergehend die Seitenlage vertrugen. Jedoch erreichte die Betäubung niemals einen besonders schweren Grad. Stets blieben die Tiere beweglich und liefen bei Reizung behende herum; kein völliger Mangel der Ortsbewegung, keine Ataxie, kein schlaffes Daliegen und dauerndes Ausbleiben der Lagekorrektur traten auf. Wir werden danach nicht fehlgehen, wenn wir der Nephrektomie bei der Beschleunigung und Verstärkung der Bromwirkung einen wesentlichen Anteil zuschreiben.

Zu den Versuchen über die Resorption des Natriumbromids gehören auch diejenigen, wo wir das Bromsalz intraperitoneal injizierten. Wir führen eines unserer Protokolle an:

Meerschweinchen von 240 g Gewicht.

9^h 10^m a. m.	10 ccm 10 proz. Natriumbromidlösung intraperitoneal.
9^h 30^m	Tier läuft nicht, sitzt ruhig, zittert nicht, bleibt vorübergehend auf der Seite liegen.

*) Nebenbei sei bemerkt, daß Frösche auch nach Nephrektomie keine spezifischen Bromnatriumerscheinungen zeigten.



9h 40m	Tier sitzt ruhig, zittert; Augen verengt; über die Tischkante herabgezogene Hinterbeine werden nicht korrigiert; Rückenlage wird vorübergehend ertragen.
9h 50m	Augen geschlossen; Seitenlage wird dauernd vertragen; Zittern.
10h 20m	Status idem.
10h 50m	Dasselbe.
11h 30m	Dasselbe.
Am nächsten Tag:	
8h 30m a. m.	Tier läuft träge, ataktisch, verträgt vorübergehend Seitenlage.

Schon 20 Minuten nach der Injektion sind hier die Zeichen des beginnenden Bromschlafes wahrzunehmen, und nach 40 Minuten ist bereits ein schwererer Zustand entwickelt. Intraperitoneale Injektion von äquivalenten Kochsalzmengen schadet dem Tiere nichts; es kommt höchstens vor, daß es eine kurze Weile nachher, aber ganz vorübergehend, weniger lebhaft ist. Die intraperitoneale Injektion ist also auch eine Methode, um den Eintritt des Bromschlafes zu beschleunigen, die „Latenzzeit" abzukürzen.

Nunmehr war auch die letzte Klippe überwunden und gezeigt, daß unter geeigneten Resorptions- und Ausscheidungsbedingungen die akute Bromnatriumwirkung auch annähernd so rasch eintreten kann, wie die Wirkung anderer Jonenarten, und daß auch von dieser Seite der Auffassung nichts im Wege steht, die am Meerschweinchen beobachteten akuten Nervenwirkungen des Bromnatriums den Bromidjonen zuzuschreiben.

Die Resorptionsverhältnisse des Natriumbromids beim Meerschweinchen sind nach den vorstehend geschilderten Untersuchungen recht eigentümlich. Vielleicht würde man durch spezielle Resorptionsstudien bei Meerschweinchen noch auf manche Besonderheit stoßen; so haben wir z. B. letzthin im Laboratorium beobachtet, daß Strychnin, welches bei subcutaner Einverleibung in Mengen von 2 mg ein Meerschweinchen binnen Minuten tötet, rectal in Mengen von 3 bis 6 mg ganz wirkungslos bleibt. Hingegen bewirken bei Kaninchen 2 mg Strychnin bei rectaler Applikation allgemeine Übererregbarkeit und 3 mg können bereits tödlich sein.

Die lange Dauer des Bromschlafes nach höheren Bromnatriumdosen könnte mit dem langen Verweilen der Bromidjonen im Organismus, welches durch andere Forscher festgestellt ist, in Zusammenhang gebracht werden. Interessant wäre es zu erfahren, ob die Bromidjonen im Protoplasma der Nervenzellen fix oder nur locker darin sitzen; mit anderen Worten, ob eine Auswaschung derselben und damit eine Aufhebung des Bromschlafes leicht möglich sei. Wenn dies gelänge, so könnten wir darin eine weitere Stütze für die Auffassung erblicken, daß der Bromschlaf auf Bromidjonenwirkung beruhe und nicht auf molekularem Brom; denn dieses würde wohl aller Voraussicht nach gewisse Bausteine im Zellprotoplasma nach Art einer festen, irreversiblen Verbindung angreifen. Auch die Ent-



stehung einer solchen könnte übrigens die lange Dauer der Bromwirkung erklären. Wir versuchten zwar, diese Frage der Giftauswaschung anzugehen, jedoch haben unsere bisherigen Versuche keine endgültige Entscheidung gebracht.

Mit der Auffassung, daß der Bromschlaf auf Bromidjonen zu beziehen sei, stimmen, abgesehen vom Meerschweinchen, auch einige Beobachtungen an anderen Warmblütern, an Kaninchen und Menschen, recht gut überein. So verabreichte z. B. A. Fuchs[11]) an Kaninchen 4 g Natriumbromid mittels Schlundsonde per os; schon 1 Stunde später waren dieselben gegen die klonische Krampfwirkung des Cocains geschützt, obwohl sie äußerlich kein verändertes Benehmen zeigten. Die Geschwindigkeit, mit welcher diese Wirkung vom Magen her auftrat, entspricht durchaus einer akuten Jonenwirkung.

Noch deutlicher wird dieses Verhalten bei der intravenösen Injektion; die Kaninchen reagieren auf diese sehr rasch, im Gegensatz zu den Meerschweinchen. Wir machten in dieser Richtung einige Versuche und injizierten den Tieren pro Kilogramm 40 ccm 10proz. BrNa-Lösung (das entspricht 10 ccm für ein Meerschweinchen von 250 g). Die Injektion geschah sehr langsam mit angewärmter Lösung binnen 25—30 Minuten. Die Kaninchen waren daraufhin sofort matt und träge, ließen den Kopf schläfrig herabsinken, vertrugen alsbald oder etwas später Lageveränderungen bei erhaltenen Kneifreflexen usw. Der Zustand dauerte auch hier tagelang an und erwies sich für Bromnatrium insofern als spezifisch, da äquivalente Kochsalzmengen die Kaninchen nicht sichtbar alterierten. Diese rasche Wirkung der Bromnatriumlösung bei der intravenösen Injektion ist mit der Annahme einer akuten Jonenwirkung vereinbar.

In demselben Sinne kann auch die Beobachtung von A. Fuchs an Menschen verwertet werden, welche an Jackson-Epilepsie litten. Wenn er denselben 1,5—2,5 g Bromnatrium im Kindesalter und 4—5 g im reifen Alter per os verabreichte, so waren 1 Stunde nachher halbseitig die cerebralen Hautreflexe der erkrankten Seite aufgehoben. Und wir selbst beobachteten ein 4jähriges idiotisch-epileptisches Kind, welches abends sehr erregt war, viel schrie und spontan nicht einschlief. Wir verabreichten demselben um 8 Uhr 1 Bromnatrium per os, und 20 Minuten nachher schlief es ein. Um 1 Uhr nachts wachte das Kind auf und begann wieder sein Geschrei; eine zweite Dose von 1 g Bromnatrium versenkte dasselbe abermals binnen 20 Minuten in Schlaf. Das ist eine Wirkungsgeschwindigkeit, wie sie z. B. einem Pyramidonpulver entspricht, das zur Stillung von Kopfschmerzen genommen wurde. Alle diese Beobachtungen sind wie gesagt mit der Annahme einer akuten Bromidjonenwirkung vereinbar; man dürfte indes daraus allein nicht auf eine direkte Bromidjonenwirkung schließen,



da wir wissen, daß manche chemische Spaltungen, welche der Warmblüterorganismus durchführt und mittels deren er gewisse Stoffe wie z. B. Nitrile erst wirksam macht, auch sehr rasch ablaufen können.

Bei unserer Untersuchung berücksichtigten wir ferner, wenn auch nur ganz kurz, die Frage nach einigen Angriffspunkten der Bromidjonen im Nervensystem. Daß die motorischen Zentren der Hirnrinde bei Menschen und Tieren durch Bromide beruhigt werden, gilt bei Klinikern und Experimentatoren als feststehend. Wir möchten hier auf die sehr anschauliche Untersuchung aus der letzteren Zeit von A. Fuchs hinweisen, welcher zeigte, daß man bei den klonisch-tonischen Cocainkrämpfen der Katzen und Kaninchen sowohl operativ durch Exstirpation der Hirnrinde, als auch chemisch durch Darreichung von Bromnatrium die Klonismen beseitigen oder stark vermindern kann, während die tonischen Krämpfe, welche vom Hirnstamm ausgelöst werden, bestehen bleiben.

Wir experimentierten fast ausschließlich an Meerschweinchen und prüften bei diesen außer dem Campher auch zwei andere Krampfgifte mit verschiedenen Angriffspunkten im Zentralnervensystem, nämlich das Pikrotoxin und das Strychnin. Vom Campher wissen wir, daß die epileptiformen Krampfanfälle von motorischen Nervenzentren ausgelöst werden, welche oberhalb des Rückenmarks liegen, speziell beim Meerschweinchen wahrscheinlich im Kopfmark. Das Pikrotoxin bewirkt ebenfalls epileptiforme Krämpfe, greift aber nicht bloß supramedullär an, sondern reizt auch motorische Zentren im Rückenmark. Das Strychnin schließlich greift an sensiblen Apparaten an und bewirkt keine epileptischen, sondern reflektorische Krämpfe hauptsächlich vom Rückenmark aus [vgl. darüber H. Meyer und R. Gottlieb[12])].

Daß die Campherkrämpfe durch genügend große Dosen von Natriumbromid völlig unterdrückt werden können, wurde bereits im vorstehenden erwähnt.

Die Pikrotoxinkrämpfe ließen sich deutlich abschwächen, aber nicht völlig aufheben; z. B.

Meerschweinchen von 390 g Gewicht.

$12^h\ 35^m$	1 ccm 2 prom. Pikrotoxin subcutan.
$12^h\ 45^m$	Klonische Krämpfe.
$12^h\ 50^m$	Dasselbe; Tier liegt erschöpft auf der Seite.
$12^h\ 57^m$	Exitus letalis.

Meerschweinchen von 320 g Gewicht.

$10^h\ 50^m$ a. m.	7 ccm 10 proz. Bromnatriumlösung subcutan.
$12^h\ 50^m$ p. m.	Tier im ersten Stadium des Bromschlafes; 1 ccm 2‰ Pikrotoxin subcutan.



1h	Keine Krämpfe; Tier seit einigen Minuten lebhafter, läuft auch herum: Es ist aus dem Schlaf aufgewacht.
1h 5m	Leichtes Zittern des Kopfes.
1h 10m	Epileptische Krämpfe; kurze Anfälle von geringer Intensität.
1h 45m	Wenig Anfälle; Tier im allgemeinen ruhig; deutliche Abschwächung.
1h 50m	Tier ist sehr lebhaft und läuft umher, schiebt fortwährend herum, ist deutlich exzitiert.
4h 10m	Tier schläft, bleibt auf der Seite liegen.
6h 40m	1 mg Strychnin subcutan.
7h	Tier wach, lebhaft; keine Krämpfe.

Während also das Kontrolltier in heftige Pikrotoxinkrämpfe verfiel und binnen 22 Minuten starb, zeigte das Bromnatriumtier, welches im beginnenden Bromschlaf war, geringere Krämpfe und blieb auch am Leben. Dabei gewahrten wir, daß Pikrotoxin die Meerschweinchen aus dem Bromschlaf direkt aufwecken kann. Auch wenn wir die Tiere durch hohe Bromnatriumdosen (10 ccm der Lösung) in tiefen Schlaf versenkten und z. B. $5^1/_2$ Stunden nach der Bromidinjektion 2 mg Pikrotoxin subcutan verabreichten, wurden die schlafend daliegenden Tiere binnen 15 Minuten munter und liefen herum; nach 30 Minuten stellten sich auch hier Krämpfe von mäßiger Stärke ein, welche nach einer Viertelstunde wieder nachließen; weitere 15 Minuten hindurch liefen die Tiere noch sehr lebhaft umher, und etwa 60 Minuten nach der Pikrotoxineinspritzung schliefen sie wieder ein. Pikrotoxin ist also in gewissem Sinne ein Antidot gegen Natriumbromid.

Beim Strychnin wirkten 2 mg, subcutan injiziert, binnen 10 bis 20 Minuten auf Meerschweinchen von 200—250 g tödlich; Dosen bis zu 1 mg exzitierten die Tiere bloß. Dieselben waren durch 1 Stunde hindurch sehr übererregbar, richteten sich mit dem Vorderkörper hoch auf, die Bewegungen waren krampfhaft, vibrierend, blitzartig. Das eine oder andere Mal verfielen die Tiere in einen kurzen Streckkrampf; aber nach etwa 1 Stunde wurden sie wieder normal.

Wenn wir nun Meerschweinchen, welche mit hohen Bromnatriumdosen vorbehandelt waren, eine sicher krampferregende Strychnindose injizierten (2 mg), so blieben auch hier weder im ersten Stadium der Bromidwirkung (2 Stunden nach der Injektion), noch im späteren Stadium ($6^1/_2$ Stunden nachher) die Krämpfe völlig aus. Die Tiere überlebten aber die Vergiftung, wie beim Pikrotoxin, im Gegensatz zu den Strychninkontrolltieren. Auch das Strychnin übt eine antagonistische Wirkung gegen den Bromschlaf aus. Dieselbe läßt sich recht gut demonstrieren; man kann durch Verwendung kleinerer Strychninmengen (1 mg) echte Krämpfe sogar vermeiden; z. B.

Meerschweinchen von 180 g Gewicht.

11h 40m a. m.	10 ccm 10proz. BrNa-Lösung subcutan.
6h 20m p. m.	Tier schläft noch nicht ganz tief; es frißt zeitweise; ist aber ruhig, läuft nicht und bleibt am Rücken liegen.



$6^h\ 20^m$ 2 mg *Strychnin* subcutan.
$6^h\ 30^m$ Erregbarkeit gesteigert.
$6^h\ 35^m$ Ziemlich starke allgemeine Krämpfe.
$6^h\ 45^m$ Krämpfe erloschen, Erregbarkeit aber noch gesteigert.
$6^h\ 55^m$ Erregbarkeit deutlich vermindert.
$7^h\ 10^m$ Tier fast genau so wie vor der Strychnininjektion: verträgt passive Rückenlage.

Meerschweinchen von 235 g Gewicht.

$11^h\ 15^m$ a. m. 7 ccm 10 proz. *BrNa-Lösung* subcutan.
$11^h\ 55^m$ Tier leicht träge, läuft nicht.
1^h p. m. Tier sitzt ruhig; Muskelspannung vermindert, schlaff; verstellte Hinterbeine (Tischkante) werden nicht korrigiert; Seitenlage wird vertragen; Kneifreflexe positiv; Ataxie; leichtes Zittern; Tier liegt mitunter schlaff am Bauch.
1^h 1 mg *Strychnin* subcutan.
Trotz der Injektionsschmerzen schreit das Tier bloß und läuft nicht von der Stelle; Kopf liegt auf der Tischplatte auf; matter Blick.
$1^h\ 5^m$ Tier hebt sehr rasch den Kopf und hält ihn hoch; es ist gegen Beklopfen und gegen Schall empfindlicher geworden.
$1^h\ 7^m$ Tier korrigiert energisch jede Verstellung der Hinterbeine und die Seitenlage; es wird lebhaft und läuft herum, richtet sich mit dem Vorderkörper hoch auf. (Die Beine werden tonisch steif gehalten; so werden die hinteren Extremitäten öfter unbewegt nachgeschleift; sie setzen der Beugung einen Widerstand entgegen: Strychnintypus.)
$1^h\ 15^m$ Starke reflektorische Übererregbarkeit; mächtiges Zusammenzucken des Körpers.
$1^h\ 32^m$ Überregbarkeit etwas geringer; Tier im allgemeinen noch munterer als ursprünglich, korrigiert Lageveränderungen, läuft aber nicht mehr spontan herum.
$1^h\ 55^m$ Strychninzustand wieder vorüber; Tier schläfrig wie vorher; Lagekorrektur zumeist negativ.
$5^h\ 5^m$ Schwerer Grad von Bromschlaf; Tier liegt da; 1 mg *Strychnin* subcutan.
$5^h\ 20^m$ Tier wieder aufgewacht, sehr nervös, erregbar.
$5^h\ 50^m$ Tier etwas ruhiger.

Am nächsten Tag: Tier noch schläfrig, bleibt auf der Seite liegen, frißt aber.

In ähnlicher Weise wie die Meerschweinchen kann man auch Kaninchen durch subcutane *Strychnininjektionen* ($^3/_4$ mg) vorübergehend aus dem Bromidzustand erwecken.

Aus diesen Versuchen glauben wir schließen zu können, *daß die Bromidjonen auf tief gelegene motorische und sensible Apparate, speziell im Rückenmark, keine deutliche Wirkung ausüben.* Denn eine völlige Aufhebung der Krämpfe findet nur beim *Campher* statt, dessen Angriffspunkte oberhalb des Rückenmarkes liegen. Damit stimmt es auch überein, daß der Frosch, ein fast reines Rückenmarkstier, weder den *Bromidschlaf*, noch die *Campherkrämpfe* bekommt. Hingegen kann man bei Fröschen sowohl die



Strychnin-, als auch die Pikrotoxinkrämpfe erzeugen, welche wenigstens zum großen Teil in Zentren des Rückenmarkes entstehen; und diese werden eben anscheinend durch Bromide nicht gehemmt.

Die menschliche Klinik ist unter Umständen, z. B. bei der Behandlung der Epilepsie, bestrebt, die Bromidwirkung durch kochsalzarme Diät zu verstärken. Von diesem Gesichtspunkt aus versuchten wir, ob es gelinge, Meerschweinchen durch kochsalzarme Fütterung für Bromidjonen empfindlicher zu machen und schon durch unterschwellige Bromnatriumdosen einzuschläfern. Da Grünwald bei Kaninchen gezeigt hat, daß eine starke Chloridverarmung des Organismus (kochsalzarme Nahrung + Diuretin) zu Lähmungen und zum Tod führen kann, stellten wir uns die Wirkung der therapeutisch geübten kochsalzarmen Diät als eine Vorstufe dieser letalen Wirkung vor, als eine unterschwellige Lähmung, zu welcher sich der narkotische Einfluß der Bromidjonen addieren könnte. Zur Begründung dieser Vorstellung wollten wir ferner prüfen, ob der Organismus nicht nur durch Chloridverarmung, sondern ganz prinzipiell auch durch Verarmung an anderen lebenswichtigen Bausteinen, z. B. an Calciumjonen oder an Lipoiden, für Bromide empfindlicher werde. Calciumjonen kann man der Zellfunktion bekanntlich durch Natriumoxalat entziehen [H. Januschke[13])] und Lipoide durch Narkotica der Fettreihe [H. Meyer[14])]. Wir untersuchten deshalb, ob auch durch diese Substanzen die Bromidwirkung auf Meerschweinchen gesteigert werden könne. Speziell bei den Versuchen mit Narkoticis betraten wir das Gebiet der Kombinationsnarkose im Sinne von E. Bürgi[15]), welcher zeigte, daß bei gleichzeitiger Wirkung eines lipoidlöslichen und eines anderen Narkoticums eine Potenzierung der Wirkung eintritt.

Die Erwartungen, welche wir von der kochsalzarmen Ernährung der Meerschweinchen hegten, wurden jedoch durchs Experiment nicht erfüllt. Wir fütterten unsere Meerschweinchen so, wie Grünwald seine Kaninchen, durch 8—10 Tage mit Maiskörnern, welche einige Tage lang in destilliertem Wasser gelegen hatten, und reichten den Tieren Kalkwasser zum Trinken. Durch äußere Umstände veranlaßt, verwendeten wir diesmal Tiere von geringerem Gewicht als gewöhnlich: durchschnittlich von 140 g; dem entsprechend wurden natürlich auch die Kontrolltiere gewählt. Die subcutan verabreichten Bromnatriumdosen betrugen 3, 4 und 5 ccm der 10proz. Lösung. Wir wollen hier nicht nochmals Protokolle über den Bromschlaf anführen; es sei nur kurz hervorgehoben, daß wir einen Unterschied in dem Verhalten der mit exosmiertem Mais und der mit Grünfutter ernährten Tiere nicht beobachten konnten. Die Meerschweinchen mögen



zur Entscheidung dieser Frage vielleicht wenig geeignet sein, da auch das „kochsalzhaltige" Grünfutter der Kontrolltiere eigentlich sehr kochsalzarm ist. Diuretin, wie Grünwald bei seinen Kaninchen, haben wir im Rahmen dieser Untersuchung nicht angewendet, einerseits weil die Diuretinwirkung auf die Chloridausscheidung der Meerschweinchen noch nicht festgestellt ist, anderseits weil die Klinik beim Menschen zu therapeutischen Zwecken auch bloß mit kochsalzarmer Diät arbeitet. Dabei ist es allerdings nach den Befunden von Grünwald bei Kaninchen sehr fraglich, ob man durch kochsalzarme Ernährung den Körper wirklich genügend chloridarm bekommt. Denn der Organismus hält die zum Leben nötigen Chloride mit Zähigkeit fest; er vermindert ihre Ausscheidung durch den Harn (sowie nach Jödicke beim Menschen auch durch den Magensaft), aber der Chloridgehalt des Blutes bleibt nahezu konstant. Bestimmte Schlußfolgerungen für die menschliche Pathologie wollen wir aber aus den Tierversuchen nicht ziehen. Denn vom normalen Meerschweinchen zum epileptischen Menschen ist doch ein großer Sprung. Es sei hier nur kurz erwähnt, daß letzthin A. Ulrich [Zürich[16])] jahrelange Beobachtungsreihen über die Zahl der Krampfanfälle bei Epileptikern mitgeteilt hat, welche mit überzeugender Kraft für die unterstützende Wirkung der kochsalzarmen Kost sprechen: Ein Epileptiker z. B., welcher bei alleiniger Brombehandlung (5—7,5 g BrNa täglich) durch 13 Jahre hindurch alljährlich 130 bis 150 bis 200 Krampfanfälle hatte, bekam mit dem Einsetzen der kochsalzarmen Nahrung bei fortlaufender Brombehandlung nurmehr 37 Anfälle im ersten Jahr, 51 im zweiten und gar keine mehr in den letzten zwei Jahren.

Die Versuche mit Natriumoxalat unternahmen wir in der Absicht, um die Meerschweinchen ärmer an physiologisch wirksamen Calciumjonen zu machen.

Wir stützten uns dabei auf Befunde, welche der eine von uns (H. Januschke) seinerzeit bei Fröschen erhoben hat, wonach es gelingt, das durch Oxalsäure oder Natriumoxalat gelähmte Herz oder Nervensystem nach einigen Minuten durch Kalkzufuhr wieder zu beleben. Diese Versuche und ihre Deutung wurden aus dem Institut von Tappeiner durch Adolf Schlick[17]) bestätigt. Ihre unmittelbare Anwendung auf den Organismus des Meerschweinchens könnte nun durch eine jüngst veröffentlichte Untersuchung von Fr. Luithlen[18]) an Kaninchen zweifelhaft erscheinen, welcher fand, „daß es sich bei subcutaner Injektion von Natriumoxalat nicht nur um Verlust von Calcium handelt", sondern u. a. insbesondere auch um einen starken Verlust an Kalium. Die Versuchsananordnung von Luithlen ist aber eine andere. Es handelt sich hier um Ionenverschiebungen im Körper, welche nicht akut binnen Minuten oder Stunden, sondern allmählich im Lauf von 5 Tagen bei 3tägiger Oxalatbehandlung auftreten, wo also schon sekundäre Folgezustände sich entwickeln können. Bei unseren Meerschweinchen haben wir hingegen, ähnlich wie bei den Fröschen, die sofort nach der Injektion auftretenden Funktionsänderungen des Nervensystems in Betracht gezogen. Ob aber auch schon bei diesen außer der Calciument-



ziehung beim Warmblüter eine weitgehende Ionenverschiebung stattfindet, ist nicht bewiesen.

Die Kombinationsversuche von Natriumbromid und Natriumoxalat ergaben nur eine geringe Verstärkung der narkotischen Erscheinungen, aber keineswegs eine sehr auffallende. Während größere Oxalatdosen bereits schwere Erscheinungen (Lähmungen, Krämpfe und Tod) bei den Meerschweinchen bewirkten, bildeten 2 ccm 1 proz. Natriumoxalatlösung für Tiere von 200—250 g ungefähr die Grenze, wo man nichts oder nur eine Spur von Wirkung bemerkte: leichte Abschwächung der Kneifreflexe an den hinteren Extremitäten, ev. eine vorübergehende leichte Parese derselben; sonst blieben die Tiere munter. Anderseits erzeugten durchschnittlich 4 ccm 10 proz. Bromnatriumlösung nur Andeutungen einer leichten Schläfrigkeit; stets blieben die Tiere gut beweglich und gebärdeten sich munter, sobald man sich mit ihnen beschäftigte. Die Kombination solcher unterschwelligen Dosen von Natriumoxalat und Natriumbromid ergab nun eine sichtliche Verstärkung; z. B.

Meerschweinchen von 250 g Gewicht.

$10^h\ 25^m$ a. m.	4 ccm 10 proz. NaBr-Lösung subcutan.
$10^h\ 55^m$	Tier lebhaft.
$11^h\ 35^m$	Keine wesentliche Änderung: Tier sitzt, zittert leicht; Augen offen, Lagekorrektur prompt, Kneifreflexe sehr empfindlich, Bewegungen rasch.
$12^h\ 10^m$ p. m.	Tier sitzt mit hängendem Kopf; Augen offen; leichtes Zittern; Lagekorrektur und Kneifreflexe prompt; Bewegungen sehr behende und lebhaft.
$12^h\ 55^m$	Status idem.
2^h	Tier sitzt, Augen offen; Kopf liegt am Boden auf; Lagekorrektur prompt; nur zuerst etwas verzögert; keine Ataxie.
4^h	Status idem (die Untersuchung macht das Tier munterer).
10^h	Tier bloß spontan faul; sonst sind alle Funktionen lebhaft.

Am nächsten Tag: Tier munter.

Meerschweinchen von 240 g Gewicht.

$10^h\ 23^m$ a. m.	2 ccm 1 proz. Natriumoxalat- + 4 ccm 10 proz. BrNa-Lösung.
$10^h\ 55^m$	Keine besonderen Erscheinungen.
$11^h\ 35^m$	Tier sitzt, Lidspalte eng; leichtes Zittern; Lagekorrektur, Reflexe positiv.
$12^h\ 10^m$	Tier sitzt, Augen fast zu; leichtes Zittern; Seitenlage wird vertragen; Tischkantenstellung der Hinterbeine wird mit oder auch ohne Erfolg zu korrigieren versucht; Reflexbewegungen fast fehlend, träge.
$12^h\ 55^m$	Status idem.
2^h	Augen verengt; Kneifreflexe positiv; Tischkantenstellung, Seiten- oder Rückenlage werden nicht korrigiert; ataktisches Schwanken beim Gehen.



9h Status idem; Tier schlaff.
10h Dasselbe.
Am nächsten Tag: Tier im allgemeinen munterer; verträgt aber noch temporär die Seitenlage.

Während also das Bromnatriumtier mit offenen Augen dasitzt, Lageveränderungen gut korrigiert, Bewegungen tadellos ausführt und eine straffe Muskelspannung zeigt, haben in der Regel die Brom-Oxalattiere die Augen geschlossen, bleiben auf der Seite liegen, ihre Muskeln sind viel schlaffer, und bei Ortsbewegungen kommt es zu ataktischem Schwanken. Das alles sind zwar Unterschiede, die man ab und zu auch sonst als Ausdruck einer individuell verschiedenen Empfindlichkeit gegen Bromnatrium finden kann; aber da hier mit großer Regelmäßigkeit gerade die Oxalattiere stets den schwereren Zustand darboten, werden wir nicht fehlgehen, wenn wir von einer mäßigen Verstärkung der Bromidwirkung durch Calciumentziehung sprechen.

Bei der Kombination von Bromnatrium mit Chloralhydrat arbeiteten wir mit 1—3 ccm 1proz. Chloralhydratlösung. Diese Dosen kann man für Meerschweinchen von 200—250 g Körpergewicht als unterschwellig bezeichnen. Die Tiere mit 1 ccm boten gar keine Änderung in ihrem Verhalten dar, die Tiere mit 2—3 ccm zeigten nach der Injektion eben merkliche leichte Zeichen einer narkotischen Wirkung: ataktisches Schwanken, verminderte Muskelspannung, hängenden Kopf und abgeschwächte Reflexe. Dabei waren aber die Tiere durchaus fähig herumzulaufen und korrigierten Lageveränderungen behende. Die Erscheinungen wurden binnen 30—45 Minuten noch geringer, so daß die Tiere einen ziemlich munteren Eindruck machten. Als Bromnatriumdose wählten wir meist 4 ccm unserer Lösung. Diese Menge übt auf normale Meerschweinchen in der Regel keine stärkere Wirkung aus; es kommt dabei nicht zu dem Zustand, wo die Tiere absolut bewegungslos mit geschlossenen Augen dasitzen und Lageveränderungen nicht mehr korrigieren. Die Kombination mit Chloralhydrat bewirkte nun eine sichtbare Verstärkung, indem nach mehreren Stunden doch ein schwererer Zustand eintrat. Indes so auffallend, daß man einwandfrei von einer Potenzierung der Wirkung sprechen könnte, erschien die Verstärkung nicht.

Bei den Kombinationsversuchen Natriumbromid-Urethan standen uns Meerschweinchen zur Verfügung, welche schwerer waren als unsere gewöhnlichen Versuchstiere, nämlich 340—350 g. Wir wählten als Urethan-Grenzdosen, welche nur leichte Erscheinungen machten, 4—6 ccm 1proz. Lösung. Vom Bromnatrium abreichten wir 4—6 ccm der 10proz. Lösung. Eine imponierende Verstärkung bekamen wir auch hier nicht, aber immerhin eine wahrnehm-



bare. Wenn die doppelt behandelten Tiere in der ersten Zeit nach der Injektion rascher träge wurden als die Kontrollen, so war dies zweifellos auf das Narkotikum der Fettreihe zu beziehen, welches beim Bromnatriumtier etwas stärker wirkte als beim Kontrolltier. Erst später, nach mehreren Stunden, manchmal auch erst am nächsten Tag, boten die Tiere einen schwereren Zustand dar als die einfachen Bromnatriumtiere: diese Spätwirkung ist, nach den Symptomen zu urteilen, wesentlich durch Bromid hervorgerufen und erscheint etwas stärker oder länger andauernd als bei den Kontrollen.

Ähnliche Beobachtungen machten wir bei einigen Meerschweinchen, wo wir Bromnatrium mit Alkohol kombinierten. Das Alternieren der beiden verschiedenartigen Narkosen war hier recht deutlich wahrzunehmen, da in den ersten Stunden die Tiere neben der Betäubung auch typische Exzitationserscheinungen zeigten; dabei waren die Alkohol-Bromnatriumtiere ev. aufgeregter als die Alkoholtiere. Später aber waren die letzteren bereits wach und munter, während die Alkohol-Bromnatriumtiere nun ohne Exzikation unter Bromidbetäubung standen und erst einige Stunden später munter wurden. (Das Gewicht der Tiere betrug 240 g; injiziert wurden 2 ccm 50 proz. Alkohol und 4 ccm BrNa-Lösung.)

Daß eine vorhergehende Äthernarkose die Meerschweinchen gegen nachfolgende intravenöse Bromnatriuminjektionen empfindlicher macht, so daß die Wirkung schneller eintritt und stärker ausfällt, wurde bereits früher erwähnt.

Eine fernere Untersuchungsreihe galt der Kombination von Natriumbromid mit Morphin. Folgende Protokolle mögen die Verstärkung der Wirkung illustrieren (das Gewicht der Versuchstiere betrug 200 g oder wenig darüber):

Braunes Meerschweinchen.

$10^h\ 25^m$ a. m.	4 ccm 10 proz. NaBr-Lösung subcutan.
$10^h\ 50^m$	Tier lebhaft.
$12^h\ 30^m$ p. m.	Tier faul; sitzt ruhig, Augen offen, zittert; Lagekorrektur prompt, Bewegungen behende.
1^h	Tier faul, schläft aber nicht, kann laufen; Muskelspannung etwas vermindert.
3^h	Bromschlaf: Verengte Lidspalte; Tier bleibt auf der Seite liegen; auf Kneifen korrigiert es die Lage.
$4^h\ 45^m$	Status idem; Muskeln schlaff.
$10^h\ 30^m$	Tier munterer, sitzt, spontan träge; Lagekorrektur meist positiv; Kneifreflexe empfindlich.

Am nächsten Tag: Tier munter.

Weißgelbes Meerschweinchen.

$10^h\ 30^m$ a. m.	0,003 g Morphin-hydrochlor. subcutan.
$10^h\ 30^m$	Kneifreflex stark abgeschwächt.

12^h 30^m p. m. Tier spontan faul, sitzt ruhig; abgeschwächte Kneifreflexe; kein Schlaf, Bewegungen behende, rigide Muskelspannung.
1^h Tier sitzt; Kneifreflexe abgeschwächt; Bewegungen und Lagekorrektur lebhaft.
3^h Tier läuft behende herum; Kneifreflexe abgeschwächt.
4^h 45^m Status idem.
10^h 30^m Dasselbe; Kneifreflexe positiv.
Am nächsten Tag: Tier außerordentlich lebhaft; Reflexe positiv.

Weißes Meerschweinchen.

10^h 30^m a. m. 0,003 g Morphin-hydrochlor. + 4 ccm 10 proz. BrNa-Lösung subcutan.
10^h 45^m Schon typische Morphinwirkung: Muskelrigidität, Bewegungslosigkeit, starke Schmerzunterempfindlichkeit.
Seitenlage wird noch korrigiert; Tier liegt mit ausgestreckten hinteren Extremitäten ruhig da; schließt die Augen.
11^h Tier völlig bewegungslos, schließt die Augen; liegt mit ausgestrekten Beinen da; Lagekorrektur nicht mehr prompt.
12^h 30^m p. m. Tier liegt schlaff am Bauch; Lidspalte eng; Kneifreflexe fast fehlend, Lageverstellung wird vertragen; Zittern.
1^h Status idem; Muskelspannung gering.
3^h Schwerster Zustand von allen 3 Tieren: tiefer, schlaffer Schlaf; Zittern; Lagekorrektur negativ.
4^h 45^m Status idem.
10^h 30^m Schwerer Schlafzustand; Kneifreflexe lebhafter als früher; Tier kann sich nicht aufsetzen.
Am nächsten Tag: Tier sitzt, läuft aber noch nicht;
früh: Ist noch etwas schlaff und ataktisch; frißt; Lagekorrektur positiv; Kneifreflexe lebhaft.
12^h 30^m p. m. Tier sitzt; kann die Lageveränderungen korrigieren; bleibt aber anderseits auch wieder in Rücken- oder Seitenlage liegen und frißt dabei wie ein Automat weiter. Im allgemeinen ist aber das Tier schon munter.
8^h 45^m p. m. Tier munter; noch etwas schlaff.
Am 3. Tag: Munter.

Wir ersehen daraus, daß auch durch die Kombination von Natriumbromid und Morphin eine Verstärkung der betäubenden Wirkung zu erzielen ist. Dieselbe kann jedoch unter Umständen auch geringer sein, und wir möchten auch hier nicht ohne weiteres von einer Potenzierung sprechen.

Schließlich beobachteten wir noch die Wirkung einiger organischer Bromverbindungen. Diejenigen, welche in der Lösung Bromidreaktion geben, erscheinen von vornherein befähigt, auch die akute Bromidjonenwirkung im Organismus auszuüben. Das gilt z. B. für Peptobrom-Eigon (Bromgehalt ca. 11%). Dasselbe erzeugt in wässeriger Lösung [4 g in 12 ccm Wasser*)] nach subcutaner Injek-

*) Vom BrNa erzeugen 0,7 g einen starken Schlaf; darin sind 0,4 g Brom enthalten. Dieselbe Menge entspricht ungefähr 4 g Peptonum bromatum.

tion beim Meerschweinchen Bromschlaf. Dabei bietet natürlich die an sich giftige Peptonkomponente keinen Vorteil vor dem Natriumsalz.

Von 10% Bromipin injizierten wir 4 ccm intraperitoneal (d. i. 0,4 g Brom), ohne einen deutlichen Bromschlaf dadurch zu erzielen.

Bromural mit einem Bromgehalt von 35,8% ist ein in Wasser und Äther löslicher Körper und charakterisiert sich schon dadurch als ein Narkoticum der Fettreihe. Es gibt in heißer wässeriger Lösung keine Bromidreaktion. Wenn man nun einem Meerschweinchen z. B. 6 ccm der warmen 1 proz. wässerigen Lösung subcutan injiziert, so verfällt dasselbe binnen Minuten in eine typische Narkose, aus der es nach 1—1½ Stunden wieder zu erwachen beginnt. Auch Frösche werden durch 1 ccm der 1 proz. Lösung schwer narkotisiert. Das genügt, um den fundamentalen Unterschied gegenüber der Bromidwirkung zu zeigen. Unsere Dose von 0,06 g beim Meerschweinchen enthält ungefähr 0,02 g Brom, also eine Menge, welche in Form von Bromnatrium niemals eine so starke Wirkung hätte ausüben können.

Bromalin mit einem Bromgehalt von 32% unterscheidet sich nach der subcutanen Injektion ebenfalls wesentlich von den Bromiden, obwohl in der Lösung Bromidjonen nachweisbar sind. Denn schon viel geringere Mengen, als einem Bromgehalt von 0,4 g entsprechen, z. B. 6 ccm 10 proz. Lösung, lähmen ein Meerschweinchen sehr rasch und können es binnen einer halben Stunde bereits töten. Auch Frösche werden durch 1 ccm schwer gelähmt.

Adalin (Bromgehalt 34%), welches eine Vereinigung von Veronal und Bromural darstellt, ist ebenfalls eine in Wasser schwer, in Fett leicht lösliche Substanz, welche schwer narkotisch wirkt. 5 ccm der 1 proz. Lösung, intraperitoneal injiziert, narkotisieren ein Meerschweinchen von 330 g sehr schnell und tief; nach einer halben Stunde ist das Tier völlig reflexlos und sterbend. Die in der verwendeten Dose enthaltene Brommenge ist weitaus unterschwellig: 0,015 g.

Neuronal (mit 41% Brom) gehört nach seinen physikalischen Eigenschaften — es ist in Wasser schwer, in Fett leicht löslich — ebenfalls zu den Narkoticis der Fettreihe. Dem entspricht auch seine Wirkung im Tierversuch: 10 ccm kalt gesättigter wässeriger Lösung ($< 1\%$) bewirkten bei einem Meerschweinchen binnen Augenblicken schwerste schlaffe Lähmung, Reflexlosigkeit, aussetzende Atmung und nach 15 Minuten Exitus. Die dabei in Betracht kommende Brommenge ist äußerst gering und an sich in der Bromidform ganz wirkungslos ($< 0{,}04$ g). Natürlich narkotisiert das Neuronal, im Gegensatz zu den Bromiden, auch Frösche.

Die Mehrzahl der untersuchten organischen Bromverbindungen sind also einfach Narkotica der Fettreihe. Sie wirken schon in Mengen beruhigend, welche viel zu wenig Brom enthalten, als daß eine deutliche Bromidwirkung zustande kommen



könnte. Ihnen den Vorteil vor den Bromsalzen zuzuschreiben, daß sie keine Bromvergiftungserscheinungen machen, ist daher ebenso unbegründet, wie wenn man diesen Vorzug dem Chloralhydrat oder dem Veronal nachrühmen würde. Für die Therapie ist aber zu berücksichtigen, daß Narkotica der Fettreihe und Bromide zum Teil verschiedene Angriffspunkte im Nervensystem haben und daß man demnach organische und anorganische Bromverbindungen nicht ohne weiteres miteinander vergleichen darf.

Wenn wir nunmehr versuchen, die vorstehenden Ergebnisse mit den anderen bekannten Erfahrungen über Bromwirkungen unter einheitlichen physiologischen Gesichtspunkten zusammenzufassen, so stoßen wir noch mehrfach auf Lücken, die der Ausfüllung harren. Wir können indes das vorliegende Tatsachenmaterial, das an verschiedenen Warmblüterspecies gewonnen wurde, versuchsweise nach Art der vergleichenden Physiologie derzeit zu einem wahrscheinlichen Bild gruppieren, etwa folgendermaßen: Unsere Beobachtungen an Meerschweinchen und einige auch an Kaninchen haben gelehrt, daß die Bromide auf das Nervensystem normaler Tiere akut narkotische Wirkungen ausüben, vorausgesetzt, daß sie in relativ großen Mengen verabreicht werden. Der dadurch hervorgerufene Zustand läßt sich nicht durch Chloridzufuhr, wohl aber durch Exzitantien wie Pikrotoxin und Strychnin antagonistisch beeinflussen. Anderseits hat v. Wyß schon früher bei Kaninchen gezeigt, daß Bromide, längere Zeit hindurch in kleinen Dosen verabreicht, zwar keine akuten Erscheinungen bewirken, wohl aber nach 8—10 Tagen einen eigentümlichen Zustand von aufsteigender Lähmung, der mit dem Tode endigt, dessen Symptomenbild demnach von unserem akuten Bromschlaf verschieden ist, und der durch Chloridzufuhr antagonistisch beeinflußt werden kann*).

Wenn wir diese beiden Beobachtungen miteinander vergleichen, so scheint es, daß wir akute Bromidjonenwirkungen erzielt haben, daß hingegen v. Wyß mit Bromnatriumdosen gearbeitet hat, welche für die grob sichtbare Schlaferzeugung unterschwellig waren; jedoch hat er durch die chronische Bromsalzfütterung ein anderes physiologisch-chemisches Prinzip zur Wirkung gebracht, nämlich die Salzverdrängung: seine Kaninchen erkrankten nicht an Bromidwirkung, sondern an Chloridmangel. Diese Auffassung wird auch

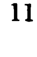
*) v. Wyss verabreicht seinen Kaninchen täglich 2,0 g BrNa per os. Dementsprechend injizierten wir einer Anzahl von Meerschweinchen 2,5 ccm 10 proz. BrNa-Lösung subcutan durch 10—14 Tage (d. i. 1,0 BrNa pro Kilogramm Tier); die Tiere zeigten aber während und nach dieser Zeit keine wesentliche Veränderung und waren höchstens vorübergehend etwas weniger lebhaft. Sie boten weder den bekannten Bromschlaf dar, noch auch die durch v. Wyss bei den Kaninchen beobachteten Erscheinungen.



durch die Untersuchungen von Grünwald gestützt, welcher bei Kaninchen ganz ähnliche Zustandsbilder erzeugt hat wie v. Wyss, jedoch nicht mittels Bromnatrium, sondern durch kochsalzarme Nahrung und Diuretin. Unter diesen Gesichtspunkt dürften wahrscheinlich auch die in der menschlichen Klinik als „Bromismus" bezeichneten Nervenstörungen einzuordnen sein, welche trotz fortdauernder Brombehandlung durch Kochsalzzufütterung geheilt werden können (A. Ulrich).

Ergänzende Untersuchungen werden zeigen, ob die hier entwickelten Anschauungen durchwegs zu Recht bestehen. Jedenfalls gewinnen wir daraus auch Anregungen für die menschliche Klinik und Therapie. Durch geeignete Technik, durch einmalige hohe Dosen oder durch chronische Verabreichung kleiner Mengen, durch Anwendung entsprechender Antagonisten oder durch Erzeugung chloridarmer Zustände ohne Bromsalz, werden wir vielleicht zu bestimmten Anschauungen darüber gelangen, welche therapeutischen Wirkungen der Bromsalze durch Bromidjonen und welche durch Chloridmangel hervorgerufen werden; wir können ferner exakt beobachten, welche Neurone, welche Abschnitte des Nervensystems überhaupt Angriffspunkte für die Bromide darstellen.

Der Einwand, daß man zur Erzeugung akuter Bromidwirkung beim Menschen übertrieben hohe Dosen brauchte, besteht keinesfalls zu Recht. Wir haben allerdings bei unseren Versuchstieren bis zu 4 g Bromnatrium pro Kilogramm Körpergewicht verwendet. Auf einen 70 kg schweren Menschen umgerechnet, wären das Dosen von 280 g Bromnatrium. Dieser Gedankengang — in solchem Sinne hat sich z. B. v. Wyss gelegentlich geäußert — läßt aber eine prinzipielle Tatsache außer acht: das Nervensystem unserer Versuchstiere ist nämlich für Arzneien im allgemeinen bedeutend weniger empfindlich, als das der Menschen; so verwenden wir ja fast durchgehends bei Tieren die gleichen Atropin- oder Strychnindosen, welche beim Menschen therapeutisch üblich sind; ja vom Morphin z. B. vertragen sogar die Kaninchen erheblich größere Mengen als die Menschen. Ferner ist es in der Therapie, wo es sich um die Beeinflussung kranker Organe handelt, durchaus nicht immer nötig, ebenso hohe Arzneidosen zu verwenden wie zur groben Beeinflussung normaler Organe; so ändern z. B. unsere Fiebermittel in den gebräuchlichen Dosen an der normalen Wärmeregulierung gar nichts. Ähnliches gilt nun auch für die Bromsalze; so vermochte A. Fuchs seine Kaninchen schon durch solche Bromidmengen gegen klonische Krämpfe zu schützen, welche das Benehmen der Tiere äußerlich noch nicht beeinflußten; und die Untersuchungen aus der Kraepelinschen Schule[19]) beim Menschen zeigen, daß der Ablauf normaler Assoziationen durch kleine Bromsalzgaben nicht beeinflußt wird; wenn hingegen die intellektuellen





Prozesse durch psychische Erregung erschwert waren, dann wurden sie durch dieselben Bromiddosen sichtlich begünstigt.

Wir wollen noch hinzufügen, daß zu exakten Bromidstudien in der Klinik durchwegs das Natriumsalz des Broms zu empfehlen ist, da andere Jonen wie Kalium und Ammonium (Erlenmeyersche Mischung!) starke Eigenwirkungen ausüben, was sich in unseren Experimenten bei Meerschweinchen ebenfalls zeigte; desgleichen sind die organischen Brompräparate zu solchen Untersuchungen ungeeignet, da sie vielfach Narkotica der Fettreihe sind.

Die vorstehenden Untersuchungen ergeben folgende Resultate:

1. Natriumbromid in großen Dosen (0,7—1,0 g) erzeugt bei Meerschweinchen von 200—250 g einen tiefen Schlaf, welcher 2—3 Tage andauern kann. Auf Frösche übt es im akuten Versuch keine wahrnehmbare spezifische Wirkung aus.

2. Das Brom wirkt dabei im Organismus in Form von Bromidjonen, nicht als Brommolekül oder Bromeiweiß und nicht als Hypobromit- oder Bromatjon; es wirkt im akuten Versuch auch nicht durch Chloridverdrängung.

3. Der Bromschlaf der Meerschweinchen wird durch Exzitantien wie Pikrotoxin und Strychnin antagonistisch beeinflußt, jedoch nicht durch Kochsalz.

4. Das lange Latenzstadium, mit welchem sich der Bromschlaf nach subcutaner und auch nach intravenöser Injektion von Bromnatrium entwickelt, läßt sich wesentlich abkürzen durch vorherige Nierenexstirpation oder durch intraperitoneale Einverleibung des Salzes.

5. Durch Natriumbromid kann man die epileptiformen Campherkrämpfe vollständig unterdrücken, deren Ursprungsreize oberhalb des Rückenmarkes angreifen; jedoch nicht die Pikrotoxin- und Strychninkrämpfe, welche zum Teil im Rückenmark entstehen.

6. Kaliumbromid wirkt prinzipiell ähnlich dem Natriumbromid, während bei Ammonium-, Calcium- und Magnesiumbromid die Eigenwirkungen der Kationen stark hervortreten.

7. Die Erlenmeyersche Mischung wirkt auffallend rasch narkotisch zufolge der Gegenwart von Ammoniumjonen. Eine narkotische Dose der Erlenmeyerschen Mischung enthält eine an sich tödliche Menge von Ammoniumbromid; letzteres wird also in der Erlenmeyerschen Mischung entgiftet.

8. Die narkotische Wirkung des Bromnatriums kann durch Kombination mit schwachen Dosen von Narkoticis der Fettreihe, von Morphin oder Natriumoxalat in mäßigem Grade verstärkt werden; jedoch nicht durch Verabreichung eines besonders kochsalzarmen Futters.

9. Zahlreiche organische Brompräparate entfalten im akuten



Versuch keine Bromidwirkung; sie gehören physikalisch-chemisch in die Reihe der lipoidlöslichen Narkotica, und dieser Umstand ist auch für ihre Wirkung bestimmend.

10. Wenn wir in der Klinik beim Menschen feststellen wollen, ob bestimmte Abschnitte des Nervensystems der Bromidjonenwirkung unterliegen, so empfiehlt es sich, einmalige, ev. sehr große Dosen von Natriumbromid zu verabreichen und zur Beurteilung den Effekt der nächsten Stunden heranzuziehen oder neben dem NaBr äquivalente NaCl-Dosen zu geben.

Herrn Dr. H. Graetz, welcher uns durch eifrige Mitarbeit wesentlich unterstützt hat, sprechen wir an dieser Stelle unseren besten Dank aus.

Literaturverzeichnis.

1. v. Wyss, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmokol. **55**, 263. 1906. — Med. Klinik **2**, 1794. 1908.
2. Jödicke, P., Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. **5**, H. 3. 1911.
3. Loeb, Jacques, u. Wasteneys, Hardolph, Biochem. Zeitschr. **39**, 185. 1912.
4. Grünwald, H. Fr., Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **60**, 360. 1909. Centralbl. f. Physiol. **22**, Nr. 16. 1908.
5. Ellinger, A. u. Kotake, Y., Med. Klin. Nr. 38. 1910.
6. Meyer, H. u. Gottlieb, R., Lehrbuch d. experim. Pharmakol. 1911.
7. Krosz, G., Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **6**. 1877.
8. Binz, C., Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **13**, 139. 1881.
9. Meyer, H., u. Ransom, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **49**. 1903. — Arch. de Pharmacodyn **15**. 1905.
10. Meltzer, S. J., u. Auer, J., American Journal of Physiology **14, 15, 16**, 1905/06; **21** 1908.
11. Fuchs, A., Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 17, 613.
12. Meyer, H. u. Gottlieb, R. Lehrb. d. experim. Pharmakol. 1911.
13. Januschke, H., Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **61**. 1909.
14. Meyer, H., Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **42**. 1899.
15. Bürgi, E., Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 1, 2.
16. Ulrich, A., Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 36, 37.
17. Schlick, A., Inauguraldissert. München 1911.
18. Luithlen, Fr., Archiv f. experm. Pathol. u. Pharmakol. **69**. 1912.
19. Löwald, Kraepelins psychophys. Arbeiten **1**, H. 4.

Nachtrag:

Während der Durchsicht der Korrekturbogen erschien eine neue Arbeit von v. Wyss in der Deutschen med. Wochenschr. 1913, Nr. 8. v. Wyss bezeichnet darin die Frage, ob es sich um spezifische Bromidionenwirkung oder Chloriddefizit oder eventuell um beides handelt, als noch unbeantwortet. In unserer Abhandlung machten wir den Versuch, die Lösung dieser Frage anzubahnen. Es sei hier auch kurz erwähnt, daß der eine von uns (Hans Januschke) am 20. Februar 1913 in der pädiatrischen Sektion der Gesellschaft für innere Medizin und Kinderheilkunde in Wien einen Epileptiker vorstellte, dessen Krämpfe zweimal durch kurgemäße gleichzeitige Darreichung von äquivalenten BrNa- und ClNa-Dosen prompt unterdrückt wurden; dieser Heilerfolg kann demnach nur auf Bromidionenwirkung beruhen. (Die ausführliche Publikation erscheint demnächst in der Wiener med. Wochenschr.)



Über die Resorption von Flüssigkeiten aus der Pleurahöhle.

Von

Dr. **Th. Naegeli.**

(Aus der chirurgischen Klinik zu Zürich [Direktion: Prof. Dr. F. Sauerbruch].)

Die bisher angestellten Versuche über die Resorptionsvorgänge in der Pleurahöhle sind in bezug auf wichtige praktische Fragen unvollständig. Bei bestimmten operativen Eingriffen in der Brusthöhle wird der Mangel einer genauen Kenntnis der Resorptionsvorgänge besonders empfunden; namentlich wenn es sich darum handelt, ob nach einer Operation drainiert oder tamponiert werden soll. Es bestand darum die Notwendigkeit, erneut Versuche über die Resorptionskraft der Pleurahöhle anzustellen.

Bevor das Verhalten der Pleurahöhle gegenüber bakteriellen Exsudaten geprüft werden konnte, war es notwendig festzustellen, wie sterile Flüssigkeiten aufgesaugt werden.

Für die Aufnahme von Flüssigkeiten aus Körperhöhlen steht der Blut- und Lymphweg zur Verfügung.

In der Brusthöhle kämen für die Blutresorption die Gefäße der Brustwand (Mammaria int., Intercostales) und vor allen Dingen das große Gefäßsystem der Lunge selbst in Frage.

Die Lymphbahnen lassen sich in vier große Gruppen einteilen. Es sind die costalen, die mediastinalen, die diaphragmatischen und die pulmonalen Lymphwege.

Die Lymphbahnen der Pleura pulmonalis lassen sich von dem fein verzweigten Lymphnetz der kardialen Lymphabschnitte nicht trennen. Die Pleura costalis hat ebenfalls eine reichliche Lymphgefäßversorgung, die in verschiedenen Abschnitten ungleich ist. Am zahlreichsten sind die Lymphbahnen im Bereich der Intercostalräume anzutreffen. Auch durch das Zwerchfell hindurch bestehen Anastomosen zwischen den pleuralen und peritonealen Lymphgefäßen.

Von der Pleura costalis gelangt die Lymphe in die sternalen und intercostalen Lymphdrüsen. Von der Pleura visceralis fließt sie in die mediastinalen und bronchialen Lymphdrüsen.

Zwischen dem pleuralen Lymphgefäßsystem und dem Pleurasack besteht eine freie Kommunikation. Diese Tatsache erklärt uns die



Fähigkeit des Brustfelles, in kurzer Zeit eine große Menge Flüssigkeit zu resorbieren. Die Lymphgefäße liegen in einer dünnen Bindegewebsschicht unter dem einschichtigen Endothel. Dieses zeigt an einzelnen Stellen Lücken — Stomata —, die meist an Stellen, unter denen Lymphgefäße verlaufen, aber auch sonst ohne Regelmäßigkeit zerstreut angetroffen werden.

In früheren Versuchen über die Resorption aus der Pleurahöhle war das Verhalten gegenüber corpusculaeren Substanzen untersucht worden. So wandte Dybkowsky zu seinen Versuchen fein verteilte Berlinerblaulösungen an. Er spritzte sie in die Pleurahöhle der Tiere und fand nach kurzer Zeit hauptsächlich in der Pleura costalis, aber auch in den mediastinalen Lymphwegen den Farbstoff, während er in der Lunge nichts nachweisen konnte. Er folgert daraus, daß die Lunge selbst sich nicht an der Resorption beteiligt. Dagegen konnte er nachweisen, daß die Resorption nur bei normaler respiratorischer Bewegung der Lunge und Verschiebung des Brustfells möglich ist. Nach seiner Auffassung unterstützt die Lunge die Resorption rein mechanisch, indem sie den Farbstoff gewissermaßen in die Lymphbahnen der Pleura parietalis hineinpreßt und durch ihre Bewegung hineinmassiert.

Fleiner kam zu denselben Resultaten wie Dybkowsky. Auch er fand, daß die normale Blähung und Bewegung der Lunge für eine normale Resorption notwendig ist. Wird z. B. die Lunge durch Herstellung eines künstlichen Pneumothorax zur Retraktion gebracht, so wird die Resorption wesentlich herabgesetzt.

Hamburger hat die Versuche von Dybkowsky und Fleiner in bezug auf das Verhalten von Flüssigkeiten ergänzt. Nach ihm diffundiert die Flüssigkeit rein physikalisch durch die seröse Haut, wie bei jeder tierischen Membran. Eine aktive Resorption des Lymphgefäßsystems kommt dabei nicht in Frage. Diese Auffassung stützt er durch Versuche an toten Tieren. Durch künstliche Atmung gelang ihm bei denselben, eine, wenn auch verminderte Resorption aus der Pleurahöhle. Gerade diese Versuche weisen auf die außerordentlich große Bedeutung der respiratorischen Bewegung der Lunge für die Resorption hin.

Grober glaubt, daß die Resorptionsvorgänge von verschiedenen Faktoren abhängen. Diffusion und Osmose spielen eine große Rolle. Die Atmungsbewegung, vor allen Dingen das Heben und Senken der Rippen, führen zu rhythmischer Erweiterung und Verengerung der Lymphgefäße, durch die eine Art Pumpwirkung auf die intercostalen Lymphgefäße ausgeübt wird. Auch dem Druck der Lungenoberfläche auf die Flüssigkeit spricht er eine gewisse Bedeutung zu.

In den genannten Arbeiten wird angenommen, daß die Resorption gleichmäßig von allen Abschnitten der Pleura parietalis aus erfolgt.

Im Gegensatz hierzu kommen Koch und Bucky zu anderen Schlußfolgerungen. Sie beobachteten die Resorption von Jodvasogen- und Wismuthaufschwemmungen unter dem Röntgenschirm und fanden, daß nicht die ganze Pleuraoberfläche, sondern nur bestimmte Abschnitte die Substanzen aufnahmen. Dazu gehören in erster Linie das vordere Mediastinum sowie die Pleura intercostalis, während auch nach ihrer Auffassung die Lunge an der Resorption so gut wie gar nicht beteiligt ist.

Von vornherein muß dieser Schlußfolgerung ein wichtiger Einwand entgegengehalten werden. Der Nachweis der Stoffe in der mediastinalen Lymphbahn spricht nicht dafür, daß sie nur von dem vorderen Mediastinum aufgenommen worden sind. Wir wissen vielmehr, daß die mediastinalen Lymphbahnen hauptsächlich aus dem Gebiet der Lunge und Pleura visceralis gespeist werden. Hinzu kommt, daß es sehr schwierig ist, unter dem Röntgenschirm nach dem Schatten die Stellen genau zu lokalisieren.

Nach allen bisher vorliegenden Versuchen scheint die Resorption aus der Brusthöhle hauptsächlich von der Pleura costalis besorgt zu werden. Die Lunge selbst kommt nach ihnen für die Aufsaugung von Flüssigkeiten kaum in Frage. Nur insofern wird ihr eine Rolle zugeschrieben, als ihre Oberfläche durch Druck auf die Flüssigkeit und ihre Bewegung mechanisch die Resorption unterstützen.

Diese Auffassung muß überraschen, wenn man die Vorgänge in der Brust- und Bauchhöhle vergleicht und bedenkt, wie wichtig das Peritoneum viscerale für die Resorption von Flüssigkeiten ist. Um so mehr wäre auch eine Beteiligung der Lunge an der Resorption zu erwarten, als sie besonders reich an Blut- und Lymphgefäßen ist.

Meine erste Fragestellung war klar und einfach: Werden Flüssigkeiten aus der Brusthöhle wirklich nur durch die Pleura costalis (Brustwand, Zwerchfell, Mediastinum) oder auch durch die Lunge resorbiert?

Die Versuchsanordnung ergab sich aus dieser Fragestellung ohne weiteres. Die Resorption der Brusthöhle mußte unter normalen Verhältnissen und nach Ausschaltung der Lunge geprüft werden.

Bevor ich diese eigentliche Aufgabe in Angriff nahm, habe ich zunächst vergleichsweise Untersuchungen über die Resorptionskraft der Brust- und Bauchhöhle angestellt.

Zu allen Versuchen benutzte ich eine körperwarme isotonische Kochsalz-Jodkalilösung (0,7% NaCl, 0,1% JK), die sich qualitativ und quantitativ im Urin mit $Na_2S_2O_3$ nachweisen ließ. Der Urin wurde mittels Dauerkatheter oder Auspressen aus der Blase $^1/_2$ bis 1 stündlich gewonnen. Am Tage des Versuches fasteten die Tiere und wurden vor Abkühlung durch Decken und genügende Zimmerwärme geschützt. Die verschiedenen Versuche wurden möglichst am selben Tier vorgenommen, um



individuelle Schwankungen auszuschließen. Es wurden einem gesunden Kaninchen mittels einer Pravazspritze, deren Kanüle vorsichtig schräg durch die Brust- bzw. Bauchwand durchgestoßen unter möglichster Vermeidung von Lufteintritt 40—50 ccm der Versuchslösung eingespritzt. Der Einstich wurde durch Collodium verschlossen. Als Maßstab galt die Zeit des Eintrittes der Jodausscheidung und ihre Menge im Urin, die prozentual ausgerechnet wurde. Die Prüfung wurde anfänglich in $^1/_2$stündiger Pause, später seltener ausgeführt. Aus einer Zahl von 32 Versuchen nehme ich typische Beispiele heraus.

Versuch über die Resorption aus der Brusthöhle.

1. Versuch.

Graues Kaninchen, 1650 g. Tier fastet während des Versuches. Urin vor der Injektion frei von J.

Zeit		
11^{15}	Einspritzen von 50 ccm einer körperwarmen Kochsalz-Jodkalilösung in die rechte intakte Pleurahöhle.	
11^{50}	deutliche Jodreaktion	0,02644 J
12^{15}		0,06191
12^{45}		0,05401
1^{15}		0,05361
4^{45}		0,00750
8^{15}	p. m.	0,00169
10^{30}	a. m.	Spuren
2^{30}		—

Versuch über die Resorption aus der Bauchhöhle.

2. Versuch.

Versuch bei demselben Tier nach Einspritzung von 50 ccm Jodkalilösung in die Bauchhöhle.

Zeit		
7^{30}	Injektion.	
8^{00}		Spuren
8^{30}		„
9^{00}		0,03384 J
9^{30}		0,08033
10^{00}		0,08188
10^{30}		0,07932
1^{00}		0,03506
3^{15}		0,01567
5^{10}		0,02266
7^{30}		Spuren

Das Resultat dieser ersten Versuchsreihe war, daß bei Injektion in die Brusthöhle nach einer halben Stunde sich Jod nachweisen ließ und daß außerdem die Ausscheidung ihre Höhe nach ca. einer Stunde erreichte, dann für die nächsten Stunden etwas geringer war, um dann allmählich abzufallen. Nach 30 Stunden fiel die Prüfung des Urins negativ aus.

Bei der Injektion in die Bauchhöhle erfolgte ebenfalls nach einer halben Stunde die erste positive Reaktion, der Höhepunkt trat nach 1—1$^1/_2$ Stunden ein, während die Ausscheidung nachher langsam abfiel. Weiter zeigen die Versuchsresultate, daß die qantitative Ausscheidung bei peritonealer Injektion größer ist als bei pleuraler, das heißt die Resorptionskraft der Bauchhöhle ist größer als die der Brusthöhle.

Im Anschluß an diese Versuche folgte die Hauptaufgabe; die Feststellung der Rolle der Lunge bei der Resorption aus der Pleurahöhle zu prüfen. Zunächst studierte ich die Verhältnisse bei geschlossenem Pneumothorax. Durch diese Versuchsanordnung wird die Lungenfunktion ausgeschaltet. Es fallen die Respirationsbewegungen fort, und der Druck der Oberfläche auf eine etwa vorhandene Flüssigkeit hört auf.

Durch einen kleinen Schnitt wurde einem Kaninchen im Intercostalraum Haut, Muskulatur und Pleura durchtrennt und dadurch die Lunge zur Retraktion gebracht. Hierauf wurden in diese Pleurahöhle 50 ccm Jodkalilösung eingespritzt und Pleura und Haut durch Naht luftdicht geschlossen.

3. Versuch.

Kleines, männliches Kaninchen.

11^{30}	Injektion von 50 ccm Jodkalilösung in die rechte Pleurahöhle bei rechtsseitigem Pneumothorax. Vor der Injektion kein J im Urin.
12^{00}	—
12^{30}	—
1^{00}	—
2^{00}	—
3^{00}	Spuren
4^{15}	0,01787 J
5^{00}	0,03173
6^{15}	0,03340
7^{00}	0,06346
8^{00}	0,06043
9^{00}	0,04614

Aus diesen und ähnlichen Versuchen ergab sich einwandsfrei eine ganz erhebliche Verzögerung der Resorption beim Pneumothorax. Der Beginn derselben trat erst nach ca. 2 Stunden auf, während das Maximum nach ca. 6—7 Stunden erreicht wurde. Die Retraktion der Lunge kann auf mehrfache Weise die Resorption beeinflussen. Einmal kann die Verminderung der Resorption durch den Wegfall der mechanischen Wirkung der geblähten Lunge bedingt sein. Oder aber die Lunge verliert durch die Retraktion ihres Gewebes die Fähigkeit der Resorption. Die Entscheidung der Frage, in welcher Weise der

Ausfall der Lunge die Resorptionskraft der Pleurahöhle beeinträchtigt, wurde durch folgende Versuchsanordnung erzielt. Die Lunge wurde in geblähtem Zustand erhalten, ihr fraglicher Anteil an der Resorption aber durch Unterbindung der Gefäße ausgeschaltet. Dabei wurden die Arterie, oder die Vene, oder beide Gefäße zugleich unterbunden.

4. Versuch (Unterbindung der Arteria pulm.).

Mittelgroßes, weißes, männliches Kaninchen. Urin vor der Operation jodfrei, wird durch Auspressen aus der Blase gewonnen.

8^{30} Abbinden der rechten Arteria pulmonalis in Ätherüberdrucknarkose. Injektion von 40 ccm Jodkalilösung in die rechte Pleurahöhle und Verschluß derselben bei geblähter Lunge. Atmung ruhig. Kein Pneumothorax. Tier wacht sofort aus der Narkose auf.

10^{00}	—
11^{00}	—
12^{00}	—
1^{00}	—
2^{00}	—
3^{00}	—
4^{00}	Spuren
6^{00}	0,02759 J
8^{00}	0,05352

Die Kontrolle ist durch die Sektion gemacht worden.

Sofort fällt auf, daß die Resorption in diesem Versuch wiederum wesentlich verzögert ist, sogar noch mehr als beim Pneumothorax. Während im normalen Zustand schon nach einer halben Stunde, beim Pneumothorax nach ca. 2 Stunden Jod nachweisbar ist, tritt hier erst nach ca. 7 Stunden die erste Ausscheidung auf. Wird statt der ganzen Arterie nur ein Ast unterbunden, so tritt entsprechend eine geringere Verzögerung ein, wie aus dem folgenden Versuch hervorgeht.

5. Versuch.

Mittelgroßes, graues, männliches Tier. Urin vor der Operation jodfrei.

9^{30} Unter Ätherüberdrucknarkose wird der obere Ast der Arteria pulmonalis abgebunden, der Thorax verschlossen und 40 ccm Jodkalilösung in die rechte Pleurahöhle injiziert. Der Urin wird durch Auspressen auf die Blase gewonnen.

10^{00}	—
11^{00}	—
12^{00}	—
1^{00}	Spuren J
2^{00}	0,03173
3^{00}	0,07832
4^{00}	0,10576
6^{00}	Spuren
8^{00}	0,11538

In Ergänzung zu diesen Versuchen wurde die Resorption nach Unterbindung der Vena pulmonalis studiert. Einem Kaninchen wurde in Ätherüberdrucknarkose die rechte Vena pulmonalis doppelt ligiert und hernach 40 ccm Jodkalilösung in die betreffende Pleurahöhle injiziert.

6. Versuch.

Mittelgroßes, weißes, weibliches Kaninchen. Urin vor der Injektion jodfrei.

8^{30} Abbinden der Vena pulmonalis dextra.

9^{30}	Spuren J
10^{00}	—
10^{30}	Spuren
11^{00}	„
11^{30}	—
12^{00}	0,05769
1^{00}	0,10021
2^{00}	0,02884
4^{00}	0,07460
5^{00}	0,06101
6^{00}	0,03094
7^{30}	0,02188
8^{30}	0,02147

Sektion am folgenden Tage: Die rechte Vena pulmonalis ist vollständig abgebunden. Starke Stauung in der ganzen rechten Lunge, ebenso im rechten Ventrikel und Vorhof. Arteria pulmonalis intakt.

Daraus geht hervor, daß die Jodausscheidung nach Abbinden der Vene zwar schon nach einer Stunde beginnt, aber sehr minimal ist und es auch in der Folgezeit bleibt.

Diese Versuche geben uns eindeutig Aufschluß über die Bedeutung der Lunge für die Resorptionsverhältnisse. In allen Fällen war die Lunge nach Ausführung des Versuches in ihren normalen Blähungszustand durch Druckdifferenz gebracht worden. Damit war also auch die rein mechanische Wirkung des Organs in oben erwähntem Sinne wiederhergestellt worden. Trotzdem sahen wir eine erhebliche Verzögerung und Verminderung der Resorption. Daraus folgt, daß die mechanische Wirkung der Lunge bei der Resorption von Flüssigkeiten nur gering sein kann.

Im Gegensatz dazu sahen wir, daß bei geblähter und normal bewegter Lunge eine ganz erhebliche Verzögerung und Verminderung der Resorption eintritt, wenn die Zirkulation des Organs gestört wird (Unterbindung der Arterie und Vene). Diese Tatsachen beweisen, daß die Lunge selbst an der Resorption von Flüssigkeiten sich beteiligt und daß für die Resorption der Blutweg eine große Rolle spielt.

Als weiterer Beweis für die Tatsache, daß die Lunge nicht mechanisch die Resorption unterstützt, sondern funktionell durch ihre eigene Resorptionskraft, dienen die Versuche, bei denen der ganze Hilus abgebunden wurde unter Beibehaltung der normalen Blähung des Organs.

7. Versuch.

Mittelgroßes, braunes, weibliches Kaninchen. Urin vor der Injektion jodfrei.

11^{15}—^{30}	Eröffnung der rechten Pleurahöhle in Ätherüberdrucknarkose. Abbinden des ganzen Lungenhilus durch starke Seidenligatur. Atmung wird sofort tiefer und angestrengter. Injektion von 50 ccm Jodkalilösung in die Pleurahöhle. Verschluß unter Überdruck. Tier wacht sofort wieder auf.	
12^{00}	. . . .	—
12^{30}	. . . .	—
1^{00}	. . . .	—
1^{30}	. . . .	—
2^{00}	. . . .	—
2^{30}	. . . .	—
3^{00}	. . . .	Spuren
4^{00}	. . . .	„
5^{10}	. . . .	„
6^{00}	. . . .	0,1140 J
8^{30}	. . . .	0,1057

Sektion: In der rechten Pleurahöhle reichlich Flüssigkeit. Lunge prall, derb, tief dunkelrot, erheblich größer und fester wie die andere. Hilus total abgebunden.

Bei dieser Versuchsanordnung fällt besonders neben der Verzögerung die starke quantitative Herabsetzung in den ersten 7 Stunden auf.

Schließlich haben wir in ganz anderer Weise die Eigenresorption der Lunge auszuschalten versucht, indem wir sie in Mosettig einhüllten. Diese Technik ist nicht ganz einwandsfrei, da ein absolut sicherer Abschluß der Lunge nicht ausführbar ist. Immerhin zeigen auch diese Versuche, daß die Resorption bei ihnen wesentlich verzögert ist.

8. Versuch.

Mittelgroßes, weibliches Kaninchen. 0,005 Mo ante operat. Urin vor der Operation jodfrei.

2^{30}	Eröffnung der rechten Pleurahöhle. Es wird ein steriles Mosettigstück möglichst allseitig um die Lunge herumgeführt, wenigstens so, daß die Lunge gegen die Pleura costalis abgegrenzt ist. Fixation durch mehrere Nähte oben und unten. Injektion von 40 ccm Jodkalilösung. Verschluß unter Überdruck.	
3^{30}	. . . .	—
4^{30}	. . . .	—
5^{30}	. . . .	0,00443 J
6^{30}	. . . .	0,02820
7^{30}	. . . .	0,05518
8^{20}	. . . .	0,03733
9^{30}	. . . .	0,05641
11^{30}	p. m.	0,02744
1^{30}	a. m.	0,02188

Sektion am folgenden Tage: Nur wenig Flüssigkeit in der rechten Pleurahöhle. Lunge ohne Besonderheiten.



Die Resorption beginnt also nach ca. 3 Stunden und zeigt das Maximum zwischen 5—7 Stunden nach der Injektion. Auch diese Versuche beweisen wie die vorigen, daß die Lunge einen Hauptanteil an der Resorption von Flüssigkeiten aus der Pleurahöhle hat.

Übereinstimmend zeigen alle Versuche die wichtige Tatsache, daß die Lunge nicht mechanisch die Resorption unterstützt, sondern vielmehr sich aktiv an der Aufsaugung von Flüssigkeiten aus der Pleurahöhle beteiligt. Ein Vergleich zwischen der Resorption beim Pneumothorax mit derjenigen bei geblähter Lunge und unterbundener Arterie und Vene zeigt dann weiter die wichtige Tatsache, daß die Fähigkeit der Eigenresorption der Lunge vielmehr abhängt von Störungen in der Zirkulation als Änderungen im Blähungszustand.

Die normal geblähte und normal sich bewegende Lunge verliert die Fähigkeit der Resorption, wenn erhebliche Störungen ihrer Zirkulation eintreten. Es war wichtig, festzustellen, ob auch Zirkulationsstörungen geringeren Grades eine nennenswerte Herabsetzung der Resorption bedingen. Aus diesem Grunde wurde folgender Versuch gemacht.

Einem Kaninchen wurde ein linker geschlossener Pneumothorax angelegt. In die rechte intakte Pleurahöhle wurden dem Tier 40 ccm Jodkalilösung eingespritzt.

Der einseitige Pneumothorax führt, wie wir aus der Pneumothoraxpathologie wissen, zu einer Behinderung der anderen Lunge in bezug auf Ventilation und Zirkulation. Es konnte also von vornherein erwartet werden, daß die Resorption dieser Seite gegenüber der normalen verzögert und herabgesetzt sein muß.

9. Versuch.

Mittelgroßes, graues, weibliches Kaninchen. Urin durch Auspressen aus der Blase gewonnen, vor der Injektion jodfrei.

Zeit	
12^{00}	Injektion von 40 ccm in die rechte Pleurahöhle bei linksseitigem Pneumothorax.
12^{30}	—
1^{00}	—
2^{00}	—
3^{00}	Spuren J
4^{15}	„
5^{00}	0,03966
6^{15}	0,02820
7^{00}	0,01458
8^{00}	0,01547
10^{00}	0,06043

Wir sehen, daß die erste Ausscheidung erst nach ca. 3 Stunden erfolgt und das Maximum bedeutend später erreicht wird, daß in der Tat eine Herabsetzung erfolgt.



Diese Versuche zeigen also, daß die Resorptionskraft schon bei geringen Zirkulationsstörungen nachläßt.

Der oben angestellte Vergleich zwischen der Resorption der Pneumothoraxlunge und der geblähten Lunge mit unterbundenen Gefäßen könnte zu der Annahme führen, daß die Herabsetzung der Resorptionsfähigkeit der Pneumothoraxlunge auch durch Zirkulationsstörungen (Sauerbruch, Cloëtta) bedingt sei.

Daneben würde allerdings außerdem die Lymphstauung zu berücksichtigen sein, die infolge Fortfalls der respiratorischen Bewegung der Pneumothoraxlunge eintritt (Tendeloo). Diese Tatsache würde im Einklang stehen zu den Erfahrungen, die bei der Lungenkollapstherapie gemacht wurden (Sauerbruch).

Auf Grund dieser Überlegungen könnte man schließlich annehmen, daß die Beschleunigung der Resorption von Flüssigkeiten aus der Pleurahöhle, wie sie Bittorf und Steiner nach lokaler Wärmeeinwirkung auf eine Brustseite fanden, auf Beschleunigung der Zirkulation in der Brusthöhle, besonders in der Lunge, beruht.

Zusammenfassung:

1. Die Resorptionskraft der Brusthöhle ist geringer als die der Bauchhöhle.

2. Die Resorption geschieht durch die Pleura parietalis und durch die Lunge.

3. Änderungen im Blähungszustand der Lunge und besonders Störungen ihrer Zirkulation setzen die Resorptionskraft der Pleurahöhle herab.

Literaturverzeichnis.

Bittorf u. Steiner, Über die Beeinflussung der Pleuraresorption durch lokale Wärmeeinwirkung. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **59**, 379.

Clairmont u. Haberer, Experimentelle Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie des Peritoneums. Langenbecks Archiv **76**, 1.

Cloëtta, Verhandlg. d. Deutsch. Gesellsch. f. Chir. 1912.

Exner, Über die durch intraperitoneale Adrenalininjektion verursachte Verzögerung der Resorption von in den Magen eingeführten Giften. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **50**.

Fleiner, Resorption corpusculärer Elemente durch Lungen und Pleura. Virchows Archiv **112**, 97 u. 282.

Glimm, Über Bauchfellresorption und ihre Beeinflussung bei Peritonitis. Deutsche Zeitschr. f. Chir. **83**, 254.

Grober, Die Resorptionskraft der Pleura (s. Literaturangabe). Zieglers Beiträge **30**, 267.

Hamburger, Regelung der osmotischen Spannkraft von Flüssigkeiten in Bauch- und Perikardialhöhle. Archiv f. Anat. u. Physiol. 1895, 281.



Klapp, Über Bauchfellresorption. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **10**, 254.
— Über parenchymatöse Resorption. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **47**, 88.

Koch u. Bucky, Über die Darstellung der Resorption der serösen Höhlen, insbesondere der Pleurahöhle, mittels Röntgenstrahlen. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen **19**, Heft 2.

Sauerbruch u. Elving, Die extrapleurale Thorakoplastik. Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilk. **10**, 869.

Sauerbruch, Die Chirurgie des Brustfells. Handb. d. Chir. von Bergmann, Bruns, Mikulicz.

Schnitzler u. Ewald, Zur Kenntnis der peritonealen Resorption. Deutsche Zeitschr. f. Chir. **41**, 341. 1895.

Wegener, Chirurgische Bemerkungen über die Peritonealhöhle mit besonderer Berücksichtigung der Ovariotomie. Langenbecks Archiv **20**, 49.



Der Einfluß des Strontiums auf die Entwicklung des Knochengewebes wachsender Tiere bei verschiedenem Kalkgehalt der Nahrung.

Von

Dr. **Friedrich Lehnerdt.**

(Aus der Universitäts-Poliklinik für Kinderkrankheiten zu Halle a. S. [Direktor: Prof. Dr. Stoeltzner].)

Mit 7 Tafeln.

(*Eingegangen am 20. Januar 1913.*)

Schon vor einer Reihe von Jahren habe ich mit der Veröffentlichung von experimentellen Untersuchungen begonnen, die sich mit der Frage der Substitution des Calciums im Knochensystem durch Strontium beschäftigen.

Im ganzen waren folgende Versuche angestellt worden.

I. Versuch. 3 Tiere.

Drei 5 Wochen alte Doggen von demselben Wurf wurden kalkarm gefüttert:

Dogge I ohne weitere Zugabe (kalkarmer Hund).

Dogge II unter Zugabe von $Ca_3(PO_4)_2$ (Kalkhund).

Dogge III unter Zugabe von $Sr_3(PO_4)_2$ (Sr-Dogge I).

II. Versuch. 3 Tiere.

Drei 5 Wochen alte Doggen aus dem gleichen Wurf, die von derselben Mutter wie die Tiere des I. Versuches stammten, erhielten alle Strontiumphosphat:

Dogge I bei kalkarmer Nahrung (Sr-Dogge II).

Dogge II bei gewöhnlicher, gemischter Kost (Sr-Dogge III).

Dogge III bei gewöhnlicher, gemischter Kost und Zugabe von Calciumphosphat (Sr-Dogge IV).

III. Versuch. 5 Tiere (1 Muttertier, 4 Junge).

Eine hochtragende Bulldogghündin wurde während der letzten Zeit ihrer Gravidität kalkarm unter Zugabe von Calciumphosphat gefüttert. Zehn Tage nach Beginn des Versuches warf das Muttertier 4 Junge, von denen eins sofort getötet wurde. Die übrigen 3 wurden noch ein paar Wochen am Leben gelassen und von der Mutter gesäugt, die in derselben Weise kalkarm unter Strontiumphosphatzugabe weiter gefüttert wurde.



IV. Versuch. 36 Tiere (4 Muttertiere, 32 Junge).

Vier Kaninchen wurden während eines Teiles oder der ganzen Zeit ihrer Gravidität mit gewöhnlichem Futter unter Zugabe von Strontiumphosphat ernährt. Bei einem von diesen Tieren wurde der Versuch während 2, bei einem anderen während 4 aufeinander folgender Graviditäten angestellt. Die meisten Jungen wurden sofort post partum getötet; eine kleine Anzahl wurde ähnlich wie im III. Versuch noch ein paar Wochen am Leben gelassen und von der weiter mit Strontium gefütterten Mutter gesäugt. Außer den 4 Muttertieren wurden von 8 Würfen 32 Junge histologisch untersucht.

V. Versuch. 1 Tier.

Eine ausgewachsene Hündin kleinerer Rasse wurde $^1/_2$ Jahr lang bei gewöhnlicher Kost mit größeren Dosen von Strontiumphosphat gefüttert.

Aus technischen Gründen und wegen des großen Umfanges des Materiales war es nicht möglich, alle 5 Versuche in einer Publikation gemeinsam abzuhandeln.

Bis jetzt liegen zwei Mitteilungen vor. In der ersten Mitteilung[1]), die von den 32 Jungen aus dem IV. Versuche handelte, wurde über den Einfluß des Strontiums auf die intrauterine Entwicklung des Knochensystems berichtet; das Strontium war hier auf dem Blutwege von den Muttertieren auf die Föten übergegangen.

Die zweite Mitteilung[2]) betraf die 4 Jungen aus dem III. Versuch, die von ihrer unter Strontiumphosphatzugabe kalkarm ernährten Mutter gesäugt worden waren und noch einige Junge aus dem IV. Versuch, denen das Strontium ebenfalls auf dem Wege durch die Muttermilch zugeführt worden war. Bei diesen Tieren wurde die Wirkung des Strontiums auf das Skelettsystem in der ersten Zeit des extrauterinen Lebens untersucht.

Bei den Versuchstieren, die in diesen beiden ersten Mitteilungen behandelt wurden, ließ sich nicht bestimmen, wie viel Kalk im mütterlichen Blut bzw. der Muttermilch durch Strontium substituiert worden war und wie viel Kalk und Strontium die Tiere auf dem Wege durch das mütterliche Blut bzw. die Muttermilch zugeführt erhalten hatten. Diese Lücke sollte ausgefüllt werden durch die Versuche I und II, mit denen wir uns im folgenden beschäftigen wollen.

In diesen beiden Versuchen wurden im ganzen 4 Tiere bei verschiedenem Kalkgehalt der Nahrung mit Strontiumphosphat gefüttert; als Kontrolltiere dienten ein allein kalkarm gefüttertes und ein unter

[1]) Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Path., Bd. 46, 1909, S. 468.
[2]) Ebenda, Bd. 47, 1909, S. 215.



Kalkzugabe kalkarm gefüttertes Tier. Außerdem hatten diese beiden Versuche noch den Zweck, an den zu Beginn des Versuches 5 Wochen alten Tieren den Einfluß des Strontiums auf ein noch späteres Wachstumsstadium des Skeletts als bei den Tieren der ersten beiden Mitteilungen zu verfolgen.

Über die Versuchsanordnung und den Verlauf der Versuche I und II sei folgendes bemerkt.

I. Versuch.

Drei zu Beginn des Versuches 5 Wochen alte Doggen aus dem gleichen Wurf wurden mit Pferdefleisch und Fett kalkarm ernährt. Als Getränk diente destilliertes Wasser in beliebigen Mengen.

Dogge I (kalkarmer Hund) erhielt neben der kalkarmen Nahrung keine weitere Zugabe.

Dogge II (Kalkhund), das kleinste der 3 Tiere, erhielt während der ganzen Versuchsdauer neben der kalkarmen Kost täglich 2 g $Ca_3(PO_4)_2$; es wurde damit dem Tier eine Kalkmenge zugeführt, die ausreichend erschien, den in der Nahrung fehlenden Kalk zu ersetzen und den Kalkbedarf des Tieres zu decken.

Endlich sollte bei der Dogge III (Sr-Dogge I), dem kräftigsten Tier, der in der Nahrung fehlende Kalk durch Zugabe gleichgroßer Mengen von Strontium, und zwar in Form von $Sr_3(PO_4)_2$ ersetzt werden. Das Tier erhielt deshalb anfangs 2 g Strontiumphosphat, doch mußte, da sich sehr rasch ein außerordentlich schweres Krankheitsbild entwickelte, das die Fortsetzung des Versuches in Frage stellte, die Strontiumdosis sehr bald herabgesetzt werden, so daß das Tier während des größten Teiles des Versuches etwas geringere Strontiumdosen erhielt als dem Kalkbedarf entsprach.

Tabelle I.

Versuchstag	kalkarmer Hund	Kalkhund	Sr-Dogge I
1.	4930	4560	5000
3.	5300	5000	5450
8.	5650	5380	5750
14.	5450	4990	5410
17.	5660	5560	5770
20.	6850	6370	6400
22.	6800	6580	6720
24.	7040	6950	7080
28.	7670	7550	7600
31.	8100	7870	7870
34.	8580	8430	8270
38.	9360	9080	8840
42.	9750	9830	9300
45.	10330	10010	9570
48.	10610	10350	
52.	11460	11510	
58.	12270	11930	
63.	13490	13270	
70.	14670	14810	
78.	16310	16490	
87.	17050	17200	
98.	18780		



Das Strontium- bzw. Calciumphosphat wurde den Versuchstieren stets, in kleinen Portionen Pferdefleisch eingewickelt, vor Verabreichung der übrigen Nahrung verfüttert.

Wie aus Tabelle I ersichtlich ist, nahmen alle 3 Tiere an Körpergewicht stark zu; eine vorübergehende Abnahme, die 14 Tage nach Beginn des Versuches bei allen 3 Tieren auftrat, beruhte auf einer zu geringen Nahrungszufuhr und konnte durch reichlichere Nahrungsmengen sofort behoben werden. Als bei Strontium-Dogge I nach 45 Tagen der Versuch abgebrochen werden mußte, hatte das Tier sein Anfangsgewicht fast verdoppelt. Um dieselbe Zeit war die Sr-Dogge I von dem zu Beginn des Versuches um 440 g leichteren Kalkhund um das gleiche und von dem anfangs fast ebenso schweren kalkarmen Hund schon um 760 g überholt worden. Der Kalkhund und der kalkarme Hund hatten zum Schluß des Versuches nach 87 bezw. 97 Tagen, ihr Anfangsgewicht fast vervierfacht.

Die während der Versuchsdauer von den einzelnen Tieren gefressenen Fleisch- und Fettmengen, und die im ganzen verfütterten Mengen von Strontium- bezw. Calciumphosphat sind aus beifolgender Tabelle ersichtlich.

Tabelle II.

Versuchstier	Versuchsdauer	Die gefressenen Mengen von		Die verfütterten Mengen von	
		Fleisch	Fett	$Sr_3(PO_4)_2$	$Ca_3(PO_4)_2$
Sr-Dogge I	45 Tage	24,360 kg	1,930 kg	46,5 g	—
Kalkhund	87 „	64,160 „	5,005 „	—	172,0 g
kalkarmer Hund	97 „	74,160 „	5,455 „	—	—

Bei dem allein kalkarm gefütterten Hunde (kalkarmer Hund) wurden schon sehr früh geringe Störungen bemerkt. Die Bewegungen des Tieres wurden langsamer und ungeschickter, der Rücken war eingesunken. Im weiteren Verlauf des Versuches nahmen die Krankheitserscheinungen wohl etwas zu, ohne aber einen hohen Grad zu erreichen. Deformitäten der Knochen oder gar Spontanfrakturen traten nicht auf. Trotzdem war der Unterschied gegenüber dem Kalkhund sehr deutlich. Das kalkarm gefütterte Tier machte diesem gegenüber einen plumpen schlaffen Eindruck; es ermüdete leichter als der Kalkhund, der Gang war breitspurig, die Schultern lose. Die körperliche Entwicklung des Tieres war im übrigen eine sehr gute. Zu erwähnen ist noch, daß das Tier offenbar infolge des bestehenden Kalkhungers eine große Neigung zeigte, überall herumzulecken. Nach 97tägiger Versuchsdauer wurde der Versuch abgebrochen, da die Krankheitserscheinungen nicht zunahmen.

Die kalkarm unter Zugabe von Calciumphosphat ernährte Dogge (Kalkhund) zeigte während der ganzen Versuchsdauer ein völlig normales Verhalten. Im Gegensatz zu dem kalkarmen Hunde war dieses Tier sehr lebhaft in seinen Bewegungen. Der Körperbau war schlank und grazil. Am 88. Versuchstage wurde das Tier getötet, nachdem es während der Versuchsdauer täglich 2 g, im ganzen 172 g Calciumphosphat zugeführt erhalten hatte.

Im Gegensatz zu diesen beiden Tieren zeigte die 3. Dogge dieses Versuches, bei der der in der Nahrung fehlende Kalk durch Strontium substituiert wurde (Sr-Dogge I), schon sehr bald schwere Krankheitserscheinungen. Bereits am 5. Versuchstage, nachdem das Tier erst 6 g Strontiumphosphat erhalten hatte, traten die ersten Störungen auf. Das Tier war in seinen Bewegungen ganz auffallend beeinträchtigt; es machte einen paretischen Eindruck, trat mit der ganzen Sohle auf und fiel leicht um. Bei allein kalkarmer Nahrung treten die Krankheitserscheinungen nicht mit einer derartigen Intensität und Schnelligkeit auf, so daß der rapide Verlauf der Erkrankung bei diesem Tier auf die Zugabe des Strontiums

zurückgeführt werden mußte. Da bei dem schnellen Verlauf zu befürchten war, daß der Versuch vorzeitig abgebrochen werden mußte, wurde mit der Strontiumdosis, die am 2. Versuchstage 2 g, die beiden folgenden Tage nur je 1 g und am 5. Versuchstage wieder 2 g betragen hatte, für die nächsten Tage auf 1 g pro die heruntergegangen (cf. Tabelle III). Darauf blieben die Krankheitserscheinungen anfangs noch konstant. Das Tier schonte sich, saß viel an die Käfigwand angelehnt und vermied es, wenn ihm das Futter gebracht wurde, gegen die Käfigwand anzuspringen. Als nach 6 Tagen eine Besserung eintrat, wurde mit der Strontiumdosis auf 1,5 g pro die gestiegen. Schon nach 3 Tagen hatten die Krankheitserscheinungen ihre frühere Intensität wiedererlangt. Die leichtere Ermüdbarkeit und die Bewegungsstörungen traten immer deutlicher zutage; auf glattem Boden war selbst das Aufstehen erschwert, mit großer Mühe wurden zuerst die Vorderbeine und dann die Hinterbeine nacheinander aufgestellt. Das Gehen war nur noch mit Mühe möglich; der Gang war gleichsam tastend und paretisch. Da die Krankheitserscheinungen wieder einen so bedrohlichen Charakter angenommen hatten, wurde schon nach 7 Tagen (19. Versuchstag) die Strontiumdosis auf 1 g herabgesetzt. Trotzdem nahmen die Krankheitserscheinungen weiter zu. Das Tier konnte sich auf glattem Boden nur noch durch Kriechen fortbewegen. Auf die Beine gestellt, trat das Tier mit der ganzen Sohle auf, der Gang war sehr unsicher, breitspurig, die Hinterbeine wurden nachgeschleppt; etwas unsanft auf die Erde gesetzt fällt das Tier völlig in sich zusammen. Deutliche Verkrümmungen der Extremitätenknochen waren bisher nicht wahrzunehmen, dagegen zeigte sich an den Knorpelknochengrenzen der Rippen ein deutlicher Rosenkranz, desgleichen an den Extremitätenknochen eine Verdickung der Epiphysen. Am 23. Versuchstage hatten die Störungen, trotzdem das Tier jetzt immer nur 1 g Strontiumphosphat erhielt, derart zugenommen, daß es spontan überhaupt nicht mehr aufstand. Auf die Beine gestellt, machte es nur wenige, sehr unsichere Schritte. Meist bewegte sich das Tier auf dem Bauche kriechend vorwärts, wobei die Hinterbeine schlaff nachgezogen wurden. Im übrigen saß das Tier meist an die Käfigwand angelehnt und stützte sich dabei auf die gespreitzt gehaltenen Vorderbeine, an denen ungefähr am 25. Versuchstage eine deutliche Verkrümmung mit der Konvexität nach außen konstatiert wurde. Um dieselbe Zeit wurde bemerkt, daß das Tier langsamer fraß als bisher. Dabei schien der Appetit, der bisher stets beneidenswert gewesen war, auch jetzt unvermindert zu sein; es war nur das Kauen erschwert, so daß die Nahrung auf mehrere Mahlzeiten verteilt in kleineren Rationen verabreicht werden mußte. Da durch die erschwerte Nahrungsaufnahme die Fortsetzung des Versuches gefährdet erschien, wurde das Strontium für 3 Tage (26. bis 28. Versuchstag) überhaupt ausgesetzt. Vom 29. Versuchstag bis zur Beendigung des Versuches, d. h. noch 17 Tage erhielt das Tier täglich wieder 1 g Strontiumphosphat. Die Beweglichkeit des Tieres nahm immer mehr ab, gleichzeitig bestanden auch in der Ruhelage heftige Schmerzen, die sich bei jeder Berührung steigerten und ein Tragen des Tieres fast unmöglich machten. Namentlich schien ein Druck auf den Brustkorb und die Epiphysengegenden starke Schmerzen auszulösen. Am 38. Versuchstage wurde eine Fraktur am rechten Unterschenkel angelegt. Der Knochen erwies sich hierbei als biegsam wie Blei und mußte erst noch einmal zurückgebogen werden, bis eine Fraktur eintrat. Auch konnte aus diesem Grunde die Frakturstelle nicht an der gewollten Stelle, in der Diaphysenmitte, gesetzt werden, sie trat vielmehr etwas mehr nach dem proximalen Ende zu ein. Das Tier war durch die Fraktur wenig geniert und beruhigte sich sehr bald. Die anfangs stark druckempfindliche Frakturstelle war schon nach 3 Tagen sehr wenig schmerzhaft und nach 5 Tagen war bereits an der Frakturstelle ein deutlicher, wenig druckempfindlicher Callus fühlbar. Das Fressen war weiter sehr er-



schwert und nur in großen Pausen möglich. Der Appetit blieb dabei weiter ausgezeichnet, so daß es immer noch gelang, dem Tier die ganze Nahrungsmenge beizubringen. Die Gewichtszunahme war dementsprechend während des ganzen Versuches bis zuletzt sehr gut. Zuletzt wurden die Schmerzen derartig hochgradig, daß das Tier, das sich jetzt freiwillig überhaupt nicht mehr bewegte und meist mit ausgestreckten Extremitäten dalag, beständig laut heulte. Um das Tier von seinen Qualen zu erlösen, wurde deshalb nach 45 tägiger Versuchsdauer der Versuch abgebrochen.

Tabelle III.

Sr-Dogge I erhielt $Sr_3(PO_4)_2$

Versuchstage	täglich	zusammen
2	2 g	2 g
3—4	1 „	2 „
5	2 „	2 „
6—11	1 „	6 „
12—18	1,5 „	10,5 „
19—25	1 „	7 „
26—28	—	—
29—45	1 „	17 „
		46,5 g

Während der ganzen Versuchsdauer hatte das Tier 46,5 g Strontiumphosphat erhalten. Wieviel Strontiumphosphat das Tier an den einzelnen Versuchstagen bekommen hatte, ist aus Tabelle III ersichtlich.

Alle drei Hunde wurden duch Verbluten aus der A. femoralis getötet.

II. Versuch.

Drei zu Beginn des Versuches 5 Wochen alte Doggen aus einem Wurf, die von derselben Mutter stammten wie die Tiere des ersten Versuches, erhielten alle dieselben Dosen $Sr_3(PO_4)_2$, Dogge I, das schwerste und am besten entwickelte Tier, bei kalkarmer Kost (Sr-Dogge II), Dogge II, das mittlere Tier, bei gewöhnlicher gemischter Kost (Sr-Dogge III) und Dogge III, das kleinste und leichteste der 3 Jungen, bei gewöhnlicher gemischter Kost und Zugabe von 2 g $Ca_3(PO_4)_2$ pro die (Sr-Dogge IV). Die kalkarme Kost der Sr-Dogge II bestand wie bei den Tieren des ersten Versuches aus rohem Pferdefleisch und Fett; destilliertes Wasser diente als Getränk. Die gemischte Kost der beiden anderen Doggen, Sr-Dogge III und IV, bestand aus der gewöhnlichen gemischten Krankenhauskost, Suppen, etwas Fleisch, Abfällen aller Art und $^1/_2$ l Kuhmilch.

Tabelle IV.

Versuchstag	Sr-Dogge II	Sr-Dogge III	Sr-Dogge IV
1.	7100	6340	4810
5.	7240	7290	5410
8.	7960	7330	5400
13.	8060	7370	5590
20.	9480	8270	6440
34.	10950	11640	9000
43.	11190	11150	8940
46.	—	11170	—
48.	—		8740
50.	11170		



Wie aus Tabelle IV zu ersehen ist, entwickelten sich die Tiere ziemlich gleichmäßig gut, die geringe Zu- bzw. Abnahme zum Schluß des Versuches beruhte darauf, daß die Tiere zuletzt etwas Durchfall hatten.

Nach den Erfahrungen, die wir im ersten Versuch bei dem kalkarm unter Strontiumphosphatzugabe gefütterten Hunde gemacht hatten, wurde bei dem kalkarm gefütterten Tier dieses zweiten Versuches (Sr-Dogge II) gleich mit niedrigeren Strontiumdosen begonnen (cf. Tabelle V).

Tabelle V.

Versuchstage	Sr-D. II erhielt $Sr_3(PO_4)_2$		Sr-D. III erhielt $Sr_3(PO_4)_2$		Sr-Dogge IV erhielt $Sr_3(PO_4)_2$		Sr-Dogge IV erhielt $Ca_3(PO_4)_2$	
	tägl.	zusammen	tägl.	zus.	tägl.	zus.	tägl.	zus.
2—6	1,0	5,0	1,0	5,0	1,0	5,0	2	10
7—11	1,5	7,5	1,5	7,5	1,5	7,5	2	10
12—15	2,0	8,0	2,0	8,0	2,0	8,0	2	8
16	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	2	2
17—45	1,0	29,0	1,0	29,0	1,0	29,0	2	58
46—47	1,0	2,0		51,0 g	1,0	2,0	2	4
48—49	1,0	2,0				53,0 g		92 g
		55,0 g						

Zuerst erhielt das Tier 1 g Strontiumphosphat pro die. Schon nach 5 Tagen war ein Unterschied gegenüber den beiden anderen Tieren unverkennbar. Das Tier war weniger munter, saß viel und sprang nicht so lebhaft an der Käfigwand empor. Die folgenden 5 Tage wurde auf 1,5 g und dann für 4 Tage auf 2 g Strontiumphosphat pro die gestiegen. Bereits am 13. Versuchstage, nachdem das Tier erst einen Tag 2 g Strontiumphosphat erhalten hatte, traten schwerere Krankheitserscheinungen auf. Der Brustkorb wurde druckempfindlich und das Tier fraß langsamer. Da am 16. Versuchstage die Schmerzen noch erheblich zugenommen hatten, wurde mit der Strontiumdosis auf 1,5 g und am folgenden Tage wegen weiterer Verschlechterung auf 1 g Strontiumphosphat heruntergegangen, welche Dosis bis zum Schluß des Versuches beibehalten wurde. Das Tier lief mit krummem Rücken, trat mit der ganzen Sohle auf und fiel leicht um; die Bewegungen waren schmerzhaft. Nachdem mit der Strontiumdosis auf 1 g heruntergegangen war, trat zunächst eine geringe Besserung ein. Am 24. Versuchstage wurde das rechte Hinterbein geschont, wie die Untersuchung ergab, weil am rechten Oberschenkel eine Spontanfraktur eingetreten war. In der Folgezeit nahmen die Krankheitserscheinungen immer mehr zu, doch erreichten sie nicht denselben hohen Grad wie bei der kalkarm gefütterten Strontium-Dogge des ersten Versuches (Sr-Dogge I); der Rosenkranz war geringer als bei diesem Tier, desgleichen die Epiphysenschwellungen. Das Tier saß meist ruhig an die Wand des Käfigs gelehnt da und ging spontan überhaupt nicht mehr; auf die Beine gestellt konnte es mit gekrümmtem Rücken noch ein paar Schritte machen. Alle Röhrenknochen waren auf Druck stark empfindlich. Nach 49 tägiger Versuchsdauer wurde das Tier, nachdem es im ganzen 55 g Strontiumphosphat erhalten hatte, durch Verbluten aus der A. femoralis getötet.

Das zweite Tier dieses Versuches (Sr-Dogge III), das mit gewöhnlicher, gemischter Kost gefüttert wurde, erhielt Strontiumphosphat in genau denselben Dosen wie das kalkarm gefütterte Tier. Die Krankheitserscheinungen waren sehr viel geringer und äußerten sich vornehmlich darin, daß die Bewegungen etwas plump und langsam waren und das Tier leicht ermüdete. Der Gang war breitspurig, an der Knorpelknochengrenze der Rippen war ein geringer, aber deutlicher Rosenkranz vorhanden. Die Knochen waren nicht schmerzhaft. Als nach 45 Tagen

der Versuch abgebrochen wurde, hatte das Tier im ganzen 51 g Strontiumphosphat erhalten.

Auch das dritte Tier dieses Versuches (Sr-Dogge IV), das bei gewöhnlicher gemischter Kost täglich noch 2 g Calciumphosphat zugefüttert erhielt, bekam Strontium in denselben Dosen wie das kalkarm ernährte Tier dieses Versuches (Sr-Dogge II). Es war das munterste und beweglichste der 3 Tiere. Krankheitserscheinungen, wie sie bei der Sr-Dogge III beobachtet worden waren, traten hier nur vorübergehend auf. Ein Rosenkranz und Epiphysenschwellungen waren nicht nachzuweisen. Während der Versuchsdauer von 47 Tagen erhielt das Tier im ganzen 53 g Strontiumphosphat.

Wie aus den hier im Auszuge wiedergegebenen Versuchsprotokollen hervorgeht, haben die beiden Doggen des I. und II. Versuches, bei denen der im Futter fehlende Kalk durch Strontium substituiert worden war (Sr-Dogge I und II), klinisch die schwersten Krankheitserscheinungen dargeboten, und zwar traten die schweren Störungen bei der Sr-Dogge I noch früher ein als bei der Sr-Dogge II und erreichten einen noch höheren Grad als bei dieser. Es folgen der Schwere des klinischen Krankheitsbildes nach, ungefähr auf gleicher Stufe stehend, der bei gewöhnlicher Kost mit Strontiumphosphat gefütterte Hund (Sr-Dogge III) und der allein kalkarm gefütterte Hund (kalkarmer Hund). Die bei gewöhnlicher, gemischter Kost mit Strontium gefütterte Sr-Dogge IV, die außerdem täglich 2 g Calciumphosphat zugeführt erhielt, hatte intra vitam keine nennenswerten Krankheitserscheinungen gezeigt und endlich die ohne Strontium kalkarm aber unter Zugabe von 2 g Calciumphosphat täglich gefütterte Dogge (Kalkhund) hatte während der ganzen Versuchsdauer ein völlig normales Verhalten gezeigt.

Die Sektion ergab außer am Skelett bei keinem der Tiere irgendwelche krankhaften Veränderungen. Alle 6 Tiere befanden sich in einem guten Ernährungszustande; durch ein besonders reichliches Fettpolster zeichnete sich die Sr-Dogge I aus, wohl deshalb, weil dieses Tier wegen des schweren Krankheitszustandes fast während der ganzen Versuchsdauer in seinen Bewegungen sehr beschränkt war; am geringsten war das Fettpolster bei der Sr-Dogge III und IV entwickelt.

Ebenso wie das klinische Krankheitsbild waren auch die Skelettveränderungen, denen wir uns jetzt zuwenden wollen, am schwersten bei den beiden kalkarm unter Strontiumphosphatzugabe ernährten Hunden (Sr-Dogge I und II) ausgeprägt.

Makroskopischer Befund.

Sr - Dogge I (bei kalkarmer Nahrung mit Strontiumphosphat gefüttert).

Trotz der Schwere des klinischen Krankheitsbildes fehlen erheblichere Verbiegungen der langen Röhrenknochen und außer der künstlich gesetzten Fraktur am rechten Unterschenkel sind weitere Knochenbrüche oder Infraktionen nicht



vorhanden; nur an 2 Rippen war es zu einer Infraktion des Rippenschaftes gekommen. Eine nennenswerte Verbiegung fand sich nur an den Vorderarmknochen.

An den Rippen fiel nach Eröffnung des Thorax sofort ein starker Rosenkranz in die Augen, der besonders in das Thoraxinnere vorsprang und an der extrathorakalen Seite weniger stark hervortrat. Die Auftreibung ist aber nicht wie bei der menschlichen Rachitis auf die Knorpelknochengrenze selbst beschränkt, sondern das ganze sternale Ende der knöchernen Rippe zeigt eine starke, ziemlich gleichmäßige, bis zur Knorpelknochengrenze reichende Auftreibung, die bei den mittleren Rippen eine Ausdehnung von 2—3 cm erreicht (cf. Tafel I, Fig. 1 und Tafel III, Fig. 1). Im Gegensatz hierzu verjüngt sich normalerweise (vgl. die Rippe des Kalkhundes, Tafel I, Fig. 4) das knöcherne Ende der Rippen sofort von der Wachstumsgrenze an allmählich zum eigentlichen Schaftteil der Rippe, so daß die Knorpelknochengrenze als Kante hervortritt.

Dasselbe Verhalten wie die knöchernen Enden der Rippen, nur geringer ausgeprägt, zeigen auch die Diaphysenenden der Extremitätenknochen. Auch bei diesen beschränkt sich die Auftreibung nicht allein auf die Gegend der Wachstumsgrenzen, sondern die ganzen Diaphysenenden erscheinen aufgetrieben. Die Diaphysen selbst sind schlank, doch fehlt infolge der Auftreibung der Diaphysenenden auch an den langen Röhrenknochen die normale allmähliche Verjüngung der Knochen von der Wachstumsgrenze nach dem Schaftteil.

Alle Knochen, besonders die Diaphysenenden waren relativ leicht schneidbar; erheblich mehr Widerstand beim Durchschneiden boten die Diaphysenmitten dem Messer dar. Die Knochen waren mehr biegsam als brüchig.

An Längsschnitten durch die Röhrenknochen fiel vor allem eine ganz eigentümliche Veränderung in der Spongiosa der Diaphysenenden auf, die sich im Prinzip bei allen Knochen wiederholt, nur je nach der Wachstumsintensität der betreffenden Knochen eine mehr oder weniger große Ausdehnung zeigt. Im wesentlichen besteht diese Veränderung in einer hochgradigen Sklerose, die aber nicht gleichmäßig entwickelt ist, sondern in parallel der Wachstumsgrenze angeordneten Schichten eine verschiedene Dichtigkeit zeigt (vgl. Tafel I, Fig. 1, 5, 6). Je nach dem Grade ihrer Dichte zeigen diese Schichten, die ich als Strontiumschichten bezeichnen möchte, ein mehr oder weniger homogenes, weißliches, chondroides Aussehen.

Innerhalb der Spongiosa findet sich die am stärksten entwickelte Strontiumschicht in den ältesten Teilen derselben ungefähr an der Grenze der Metaphyse gegen die Diaphyse.

Nach der Markhöhle der Diaphysen ist diese Strontiumschicht unscharf begrenzt; in ihren peripheren Teilen, wo sie stets am dichtesten ist, geht sie unmittelbar in die Corticalis über und ist von dieser nicht mehr abzugrenzen; außerdem reicht sie hier an der Grenze der Metaphyse gegen die Diaphyse noch etwas weiter nach der Diaphysenmitte als in den zentralen Teilen.

Nach der Seite der Wachstumsgrenze ist diese Strontiumschicht dagegen an allen Röhrenknochen in scharfer Grenzlinie gegen eine schmale, lockere, annähernd normal aussehende Spongiosazone abgesetzt. An dieser Grenzlinie, die einen genau der Knorpelknochengrenze des betreffenden Knochens parallelen Verlauf zeigt, erreicht die Strontiumschicht ihre größte Dichte. Markräume sind hier makroskopisch kaum noch zu erkennen.

Die an diese dichte Schicht nach der Wachstumsgrenze zu sich anschließende schmale und lockere, fast normal aussehende Spongiosazone geht ohne scharfe Grenze wieder in eine dichtere sklerotische Spongiosa über, die im allgemeinen nach der Wachstumsgrenze an Dichte wieder abnimmt, doch läßt sich meist auch



in dieser sklerotischen Spongiosa noch eine etwas dichtere und eine darauffolgende etwas weniger dichte Zone unterscheiden.

Die Reihenfolge der Strontiumschichten innerhalb der Spongiosa wiederholt sich bei allen Röhrenknochen, doch zeigen die einzelnen Zonen je nach der Wachstumsintensität des betreffenden Knochens eine verschiedene Breite.

An allen Röhrenknochen erstreckt sich die Spongiosa etwas weiter als normal in die Diaphyse hinein, und zwar in derselben Ausdehnung, in der die Diaphysenenden der Röhrenknochen aufgetrieben erscheinen.

Die langsamer wachsenden Knochen, wie beispielsweise die Wirbel und das Schulterblatt zeigen an ihren Wachstumsgrenzen dieselbe Sklerose der Spongiosa wie die Extremitätenknochen, nur daß sich hier an der im Vergleich zu der Spongiosa der Röhrenknochen viel schmaleren Zone die einzelnen Strontiumschichten meist nicht mehr unterscheiden lassen. Auch hier ist die Spongiosa stets nach dem Markraum zu am stärksten ausgebildet und zeigt eine größere Ausdehnung als in der Norm, so daß der Markraum der betreffenden Knochen, z. B. der Wirbelkörper, enger als normal erscheint.

Die Intermediärknorpel sind gegenüber der Norm, und zwar im allgemeinen je nach der Wachstumsintensität der betreffenden Knochen verschieden stark verbreitert, am stärksten am distalen Ende der Ulna, wo der Intermediärknorpel an seiner breitesten Stelle ca. 16 mm mißt. Bei den meisten der übrigen Röhrenknochen ist die Verbreiterung der Intermediärknorpel geringer; am distalen Ende der Tibia beträgt sie bis zu $3^1/_2$ mm, am proximalen bis zu 4 mm; am proximalen Ende des Radius mißt sie bis zu 2 mm, am distalen bis zu 7 mm, am proximalen Ende der Fibula bis zu $2^1/_2$ mm, am distalen Ende bis zu $4^1/_2$ mm, am distalen Ende des Femur nur ca. 2 mm, am proximalen bis zu 3 mm, am proximalen Ende des Humerus bis zu 5 mm, am distalen höchstens 1 mm und am distalen Ende der Metakarpal- und Metatarsalknochen 1 mm. An den Rippen hat die Knorpelwucherungsschicht eine Breite von ca. $3^1/_2$ mm.

Die Knorpelknochengrenze ist an fast allen Wachstumsgrenzen gradlinig, abgesehen von einem leicht welligen Verlauf der ganzen Knorpelfuge, wie er schon normalerweise vorkommen kann. Ein unregelmäßiges Eindringen von Markgefäßen in den Knorpel fehlt vollkommen; nur am distalen Ende der Ulna ist eine ganz geringe, makroskopisch eben deutliche Unregelmäßigkeit an der Knorpelknochengrenze vorhanden.

Die Epiphysen (vgl. z. B. Tafel I, Fig. 6) enthalten Knochenkerne von normaler Ausdehnung, doch ist der Markraum des Knochenkernes abnorm eng und das gesamte Knochengewebe des Knochenkernes besteht aus einer abnorm breiten Zone von homogenem weißlichem, chondroidem Gewebe, das am dichtesten nicht an der Peripherie des Knochenkernes, sondern nach dem Markraum zu ist. Nach dem Intermediärknorpel zu ist nur eine schmale Zone dieses chondroiden Knochengewebes vorhanden.

Die Corticalis aller Röhrenknochen ist in der Diaphysenmitte am schwersten schneidbar. Den zentralen Markraum der Röhrenknochen umschließt zunächst ein schmaler, harter, wie es scheint, gut verkalkter Teil, der von einer mehr oder weniger breiten, weichen, mit dem Fingernagel leicht eindrückbaren Schicht von Knochengewebe umgeben ist. Beide Corticalisschichten heben sich meist scharf voneinander ab. An den schmalen Stellen besteht die Corticalis fast ausschließlich aus dem zentralen verkalkten Corticalisteil, dem nur eine geringe weiche periostale Wucherungsschicht aufgelagert ist; an den breiten Stellen ist der zentrale, gut verkalkte Corticalisteil meist schmal und aufgelockert, während das periostale Osteophytengewebe sehr stark verbreitert ist. An den Stellen, die durch den Zug der Muskeln, Sehnen oder Fascien mechanisch besonders be-



anspruoht sind, kann das periostale Osteophytengewebe eine ganz außerordentliche Breite erreichen.

Nach den Diaphysenenden zu verliert sich allmählich der zentrale, den Markraum einschließende gut verkalkte Corticalisteil und dort, wo im Markraum die sklerotische Spongiosa beginnt, findet sich nur noch weißliches, weiches Knochengewebe, das in die sklerotische Spongiosa unmittelbar übergeht. Eine Einscheidung der Knorpelfugen durch periostales Knochengewebe fehlt.

Die Markhöhle der Röhrenknochen ist mit Fettmark erfüllt; nur an der Frakturstelle nahe dem proximalen Ende der Tibia findet sich im Markraum chondroides Callusgewebe. Die periostale Knochenwucherung erreicht an der Frakturstelle ihre größte Breite und enthält auch etwas Knorpelgewebe. Das proximale Ende der Fibula ist bei der Fraktur nicht wie die Tibia eingebrochen, sondern nur verbogen.

Im Prinzip ganz dieselben Veränderungen wie bei den Röhrenknochen finden wir auch in der Corticalis des Schulterblattes, des Beckens und der Wirbelkörper und -Bögen. Auf Querschnitten durch die Mitte des Schulterblattes ist die Corticalis gegenüber der Norm verbreitert und nur in schmaler den Markraum einschließender Schicht gut verkalkt. Der ganze, breite, periphere Teil erscheint weißlich und ist leicht mit dem Fingernagel eindrückbar. Die Crista scapulae besteht zum größten Teil aus weichem periostalem Knochengewebe. Der Markraum ist mit Fettmark erfüllt. Auch die Corticalis des Wirbelkörpers und der Wirbelbögen ist nur auf einem strichförmigen, den Markraum begrenzenden Bezirk verkalkt. Die ganze Peripherie ist weich, osteoid.

Ein Querschnitt durch den Hals der Beckenschaufel (vgl. Tafel II, Fig. 4) zeigt dasselbe wie Querschnitte durch die Diaphysenmitten der Röhrenknochen. Der schmale zentrale, den Markraum begrenzende Teil des Knochens ist gut verkalkt, der breite periphere Teil besteht aus weicher, periostaler Knochengewebswucherung.

Auch am Schädeldach und den Kiefern ist das periostale Knochengewebe stark gewuchert, und zwar vor allem an den Stellen, die mechanisch besonders beansprucht sind. Am Schädeldach erreicht die periostale Knochengewebswucherung eine besondere Breite (3—4 mm) entlang der Ansatzstelle des M. temporalis bis hinauf zur Sagittalnaht. Am Unterkiefer (vergl. Tafel II, Fig. 6) ist der die Zahnalveolen und die Zahnanlagen direkt umgebende Teil des Knochens gut verkalkt, der ganze periphere Teil wird von weichem periostalem Knochengewebe gebildet, das an den Ansatzstellen der Kaumuskeln eine noch stärkere Ausdehnung erreicht.

Sr-Dogge II (bei kalkarmer Nahrung mit Strontium gefüttert).

Trotzdem bei der Sr-Dogge II die Versuchsanordnung die gleiche gewesen war, und Strontium in ungefähr den gleichen Dosen gegeben worden war wie bei der Sr-Dogge I, zeigen doch die Skelettveränderungen bei der Sr-Dogge II ein in manchen Punkten von der Sr-Dogge I etwas abweichendes Verhalten.

Vor allem tritt in den meisten Knochen die Sklerose der Spongiosa, die bei Sr-Dogge I so besonders auffallend war, sehr stark zurück. Strontiumschichten sind in der Spongiosa einiger Röhrenknochen zwar noch nachzuweisen, sie sind aber im Vergleich zu Sr-Dogge I nur schwach ausgebildet, am besten noch am distalen Ende der Ulna und den knöchernen Enden der Rippen. Die Strontiumsklerose ist hier mehr gleichmäßig in der ganzen Spongiosa verteilt; eigentliche Strontiumschichten sind nicht vorhanden, an ihrer Stelle sieht man ein feinmaschiges, weißliches Gitterwerk, das am besten in der Nähe der Knorpelknochengrenze ausgebildet ist (vgl. Tafel 1, Fig. 2). Außerdem findet sich an der Übergangsstelle des knöchernen Endes der Rippen in den Schaftteil derselben, und zwar in der

Peripherie des Markraumes der Corticalis anliegend, auf einem kleinen Bezirk noch eine stärkere Entwicklung von weißlichem chondroidem Gewebe.

In der Spongiosa der übrigen Röhrenknochen ist eine Strontiumschicht auch in der nächsten Nähe der Wachstumsgrenzen kaum noch nachzuweisen, z. T. erscheint die Spongiosa sogar abnorm dürftig und zeigt eine geringere Ausdehnung als in der Norm.

Die Intermediärknorpel sind im Gegensatz zur Sr-Dogge I alle schmal, höchstens 1—2 mm breit; nur am distalen Ulnaende mißt die Knorpelfuge an ihrer breitesten Stelle bis zu 6,5 mm. Auch an den Rippen ist die Schicht des wuchernden und des hypertrophischen Knorpels nur schmal und beträgt höchstens 1—2 mm.

An fast allen Wachstumsgrenzen verläuft die Knorpelknochengrenze gradlinig und nur an einzelnen Rippen (vgl. Tafel I, Fig. 2) und am distalen Ende der Ulna sind an vereinzelten Stellen auch makroskopisch ganz geringe Defekte der präparatorischen Knorpelverkalkung wahrnehmbar. Irgend stärkere Veränderungen, bestehend in einem unregelmäßigen Einwachsen von Markgefäßen in den Knorpel, sind bei der makroskopischen Betrachtung nicht nachzuweisen.

Die Epiphysen der Röhrenknochen zeigen im Vergleich zu Sr-Dogge I ein annähernd normales Verhalten, doch ist der mit Fettmark erfüllte Markraum der Knochenkerne etwas weiter als normal. Das spongiöse Knochengewebe an der Peripherie des Knochenkernes ist schmaler als der Norm entsprechen würde und eine Verdichtung desselben zu einer weißlichen chondroiden Strontiumsklerose ist nur in einigen Epiphysen angedeutet.

Die Corticalis der Diaphysen sämtlicher Röhrenknochen ist mehr brüchig als biegsam und abnorm leicht schneidbar. Die Schäfte der knöchernen Rippen lassen sich leicht einknicken.

Wie bei der Strontium-Dogge I kann man auch hier (vgl. Tafel II, Fig. 7), an der Corticalis einen meist schmalen zentralen, die Markhöhle direkt begrenzenden, gut verkalkten Corticalisteil erkennen, der sich von dem peripheren, meist 2—3 mal so breiten weichen Teil der Corticalis in scharfer Linie abhebt. An den mechanisch besonders beanspruchten Stellen erreicht die periostale Knochengewebswucherung ihre größte Breite. An den Diaphysenenden ist die Corticalis meist sehr schmal, locker gebaut und größtenteils verkalkt, am geringsten an den knöchernen Enden der Rippen und dem distalen Ende der Ulna.

Die schwersten Veränderungen fanden sich bei diesem Tier im Knochenmark der Röhrenknochen. Daß sich an der Stelle der Spontanfraktur am distalen Ende des rechten Oberschenkels (Tafel II, Fig. 1 und 8) auch im Markraum chondroides weiches Knochengewebe, ein innerer Knochencallus, findet, wird nicht wundernehmen; als auffallend muß es aber schon bezeichnet werden, daß auch der ganze übrige Schaft des rechten Oberschenkels bis nahe zur Spongiosa des proximalen Endes hinauf mit weichem chondroidem Knochengewebe erfüllt ist, das das Fettmark fast völlig verdrängt hat und sich in toto aus der Knochenhöhle herausschälen läßt. Ganz abnorm ist es aber jedenfalls, daß auch die Markhöhlen fast aller anderen Röhrenknochen mit dem gleichen chondroiden Knochengewebe erfüllt sind, und zwar ist bei dem linken Oberschenkel, beiden Oberarmen und beiden Ulnae fast der ganze Diaphysenschaft durch ein derartiges Knochengewebe ausgefüllt, das bis dicht an die Spongiosa der Diaphysenenden heranreicht.

Auf dem Querschnitt erscheinen diese Knochen nahezu massiv (vgl. Tafel II, Fig. 7); auf die breite, weiche und blutreiche periostale Corticalisschicht folgt eine schmalere, meist kompakte, gut verkalkte Schicht, die offenbar den Rest der alten, zu Beginn des Versuches vorhanden gewesenen Corticalis darstellt; nach innen folgt wieder dasselbe weiche Knochengewebe wie periostal. Das die Markhöhle ausfüllende weiche Knochengewebe bildet nicht eine zusammenhängende



gleichmäßig verteilte Masse, sondern besteht aus einzelnen mehr oder weniger großen Stücken, die nur durch geringe Mengen von Fettmark von einander getrennt sind.

Radius, Tibia und Fibula sind noch zum größten Teil mit Fettmark erfüllt, aber auch bei diesen findet man in Fettmark eingebettet herdweise dasselbe chondroide Knochengewebe, das hier offenbar erst in der Entwicklung begriffen ist.

Ausdrücklich sei bemerkt, daß außer der Spontanfraktur des rechten Oberschenkels an den übrigen Röhrenknochen auch bei genauem Durchsuchen der Knochen Frakturen oder Infraktionen nicht festzustellen waren.

Das die Markräume ausfüllende Knochengewebe fehlt in den Wirbelkörpern und -Bögen und in den Metakarpal- und Metatarsalknochen.

Der periostale Knochencallus an der Frakturstelle am distalen Ende des Oberschenkels ist nicht besonders stark entwickelt und mißt an der breitesten Stelle etwa 3 mm. Eine Dislokation der Frakturstücke ist nicht vorhanden, es handelt sich im wesentlichen um eine Infraktion des zentralen, verkalkten Teiles der Corticalis.

Erwähnenswert ist noch das Verhalten des Os ilium. Die ganze eigentliche Beckenschaufel besteht aus einem schwammigen, weichen, sehr blutreichen Knochengewebe, in dem verkalkter Knochen nicht vorhanden zu sein scheint. An einem Querschnitt durch den Beckenschaufelhals (vgl. Tafel II, Fig. 3) erkennt man im Innern eines mächtigen Osteophytengewebes den alten Knochen, wie er zu Beginn des Versuches bestanden hat; er erscheint aber rarefiziert und ist nur noch in Gestalt dürftiger Knochenbälkchen vorhanden, die die Konturen der alten verkalkten Corticalis noch gut erkennen lassen. Von einem Markraum ist auch hier nicht die Rede, an seiner Stelle findet sich dasselbe weiche Knochengewebe wie periostal. Das periostale Osteophytengewebe erreicht an den breitesten Stellen dieses Querschnittes eine Breite von 7—8 mm.

Auch die kurzen, langsamer wachsenden Knochen zeigen im Prinzip dasselbe Verhalten wie die Röhrenknochen. So ist beispielsweise in den Wirbeln an den Wachstumsgrenzen die Spongiosa nur dürftig entwickelt, eine Sklerose der Spongiosa ist makroskopisch nicht nachzuweisen. Die Corticalis der Wirbelkörper verhält sich ebenso wie die der Röhrenknochen. Der Markraum der Wirbelkörper ist weiter als normal und mit Fettmark erfüllt.

Sr-Dogge III (bei gewöhnlicher, gemischter Kost mit Strontium gefüttert).

An den Knochen dieses Tieres sind keine Deformitäten oder gar Frakturen zu bemerken. Die Knochen sind hart und lassen sich mit dem Messer nicht schneiden.

Strontiumschichten sind in der Spongiosa eigentlich nur an den Rippen (vgl. Tafel I, Fig. 3) in Gestalt einiger schmaler, der Knorpelknochengrenze parallel laufender weißlicher Zonen vorhanden. Auch am distalen Ende der Ulna ist in der Spongiosa nahe der Wachstumsgrenze eine sklerotische Schicht noch angedeutet.

In der Spongiosa der übrigen Röhrenknochen ist eine Strontiumschicht nicht mehr mit Sicherheit nachzuweisen, doch zeigt sie vielfach noch einen Stich ins Weißliche. Die Spongiosa ist überall, besonders nahe der Wachstumsgrenze sehr dicht und reicht weiter, als der Norm entsprechen würde, in die Diaphyse hinein.

Die Intermediärknorpel sind gegenüber der Norm und auch gegenüber der Sr-Dogge II etwas verbreitert. So beträgt die Breite des Intermediärknorpels am proximalen Oberarmende $1^1/_2$—3 mm (bei Sr-Dogge II nur 1 mm), am distalen Ende der Mittelfußknochen 2—$2^1/_2$ mm, am distalen Oberschenkelende 2—$4^1/_2$ mm, am proximalen Ende der Tibia 1—2 mm, am distalen Ende bis zu 4 mm, am proximalen und distalen Ende des Radius $1^1/_2$ bis fast 2 mm und am distalen Ende der Ulna ist die Knorpelfuge bis zu 5 mm verbreitert.



An der Knorpelknochengrenze der Rippen ist ähnlich wie bei Rachitis eine, wenn auch geringe Auftreibung vorhanden, die auf einer Verbreiterung der Schicht des wuchernden und des hypertrophischen Knorpels (bis zu $2^1/_2$ mm) beruht (Tafel I, Fig. 3, Tafel IV, Fig. 1).

Trotz der Verbreiterung der Intermediärknorpel ist makroskopisch ein unregelmäßiges Eindringen von Markgefäßen in den Knorpel nirgends zu erkennen.

Die Epiphysen der Röhrenknochen zeigen, soweit sich das makroskopisch erkennen läßt, ein annähernd normales Verhalten. Das spongiöse Knochengewebe des Knochenkernes erscheint von normaler Dichte, aber bezüglich seiner Ausdehnung breiter als normal, so daß der mit Fettmark erfüllte Markraum eine etwas geringere Ausdehnung hat als der Norm entspricht.

Die Corticalis aller Röhrenknochen (Tafel II, Fig. 9) ist breit und gut verkalkt; markwärts ist sie etwas stärker als normal aufgelockert, periostwärts verdichtet sie sich dagegen zu einem schmalen kompakten Ring. Dieser gut verkalkte Corticalisteil ist an allen Röhrenknochen von einer unverkalkten periostalen Wucherungsschicht umgeben, die aber im Vergleich zu den periostalen Wucherungsschichten bei Sr-Dogge I und II nur schmal ist und nur an den Stellen, die durch den Zug der Muskeln, Sehnen und Fascien mechanisch besonders beansprucht sind, einen etwas stärkeren Grad erreicht.

Auch am Schädeldach sind an denselben Stellen wie bei der Sr-Dogge I starke periostale Knochengewebswucherungen vorhanden.

Die Markhöhle der Röhrenknochen ist zum größten Teil mit Fettmark erfüllt.

Sr-Dogge IV (bei gemischter Kost und Zugabe von Kalk mit Strontium gefüttert).

Bei der Sr-Dogge IV ist die Corticalis aller Röhrenknochen (Tafel II, Fig. 10) im Vergleich zu Sr-Dogge III schmaler, dafür aber kompakter, was der Norm entsprechen würde. Die Knochen sind hart und mit dem Messer nicht schneidbar. Periostale Knochengewebswucherungen fehlen auch hier nicht ganz, sie sind aber noch geringer ausgebildet als bei Sr-Dogge III und eigentlich nur an den Ansatzstellen der Muskeln und Sehnen noch in nennenswerter Menge vorhanden.

Die Intermediärknorpel sind der Norm entsprechend schmal, nur am distalen Ende der Ulna erreicht die Knorpelscheibe in ihrer Mitte eine Breite von fast 7 mm und am distalen Ende der Tibia von fast 3 mm.

Die Spongiosa der Diaphysenenden ist sehr dicht und entsprechend der Norm bezüglich ihrer Ausdehnung etwas geringer entwickelt als bei Sr-Dogge III. Strontiumschichten sind innerhalb der Spongiosa nicht nachzuweisen. Die Diaphysen und Epiphysen der Röhrenknochen enthalten Fettmark.

Kalkhund und kalkarmer Hund.

Die Knochen beider Tiere unterscheiden sich im wesentlichen dadurch, daß bei dem kalkarm gefütterten Tier die Corticalis der Röhrenknochen besonders markwärts aufgelockert ist und z. T. breiter erscheint als beim Kalkhund, bei dem sie kompakter und zugleich schmaler ist. Ebenso ist die Spongiosa lockerer gebaut, und vor allem ist in den Epiphysen das spongiöse Gewebe des Knochenkernes deutlich dürftiger entwickelt als beim Kalkhund. Die Intermediärknorpel sind bei dem kalkarm gefütterten Hunde nicht breiter als bei dem Kalkhunde. Unregelmäßigkeiten an den Wachstumsgrenzen fehlen.

Mikroskopischer Befund.

Für die histologische Untersuchung wurden die Knochen der Versuchstiere für zwei Tage in Formol-Müller eingelegt und dann in Müllerscher Lösung allein



aufbewahrt. Als Färbung wurde in der Regel die Hämatoxylin-Eosin-Färbung verwendet; eine ganze Reihe von Präparaten wurde statt mit Eosin mit Carmin nachgefärbt.

Sr-Dogge I.

Die makroskopisch sehr auffallende Verbreiterung der Intermediärknorpel beruht, wie die mikroskopische Untersuchung ergibt, auf einer Verbreiterung der Schicht des wuchernden und des hypertrophischen Knorpels, die sich im übrigen annähernd normal verhält. Die Knorpelzellen sind zu ganz abnorm langen Zellsäulen angeordnet, die manchmal zopfartig durchflochten erscheinen. Die einzelnen Knorpelzellen erscheinen meist nicht in der Richtung der Knochenachse zusammengedrückt, sondern mehr rundlich und selbst langgestreckt. Mitunter ist auch die Knorpelgrundsubstanz etwas vermehrt.

Makroskopisch waren Unregelmäßigkeiten an den Knorpelknochengrenzen nicht festzustellen gewesen, sie zeigten überall einen gradlinigen Verlauf. Auch die mikroskopische Untersuchung ergibt an den meisten Knorpelknochengrenzen ein annähernd normales Verhalten. Die präparatorische Knorpelverkalkung ist ziemlich regelmäßig und lückenlos, aber sehr viel dürftiger als der Norm entspricht. An einigen Schnitten ist hier und da einmal auf einem ganz kleinen Bezirk ein Defekt der präparatorischen Knorpelverkalkung vorhanden (vgl. Tafel IV, Fig. 2). In derselben Breitenausdehnung fehlt dann meist auf eine kurze Strecke eine Spongiosa überhaupt, oder sie wird durch rein osteoide Knochenbälkchen ersetzt, die in dem hier vorhandenen sehr zellenreichen osteoblastoiden Mark entstehen. Ein unregelmäßiges Eindringen von Markgefäßen findet auch an solchen Stellen nicht statt.

Bei der Verknöcherung der dicht stehenden, aber schmächtigen Spangen provisorisch verkalkten Knorpels werden Spongiosaspangen gebildet, die nur in ihren zentralen Teilen verkalkt sind, in ihren peripheren Teilen dagegen aus osteoidem, mit Osteoblasten besetztem Knochengewebe bestehen. Innerhalb der jüngsten Spongiosa beginnt nämlich eine ganz abnorme Apposition osteoiden Knochengewebes, die in weiterer Entfernung von der Knorpelknochengrenze an Umfang immer mehr zunimmt; gleichzeitig ist die Resorption der Spongiosa stark vermindert. Infolge der herabgesetzten Resorption und der gesteigerten Apposition zeigt die Spongiosa von der Wachstumsgrenze an zunehmend eine immer stärker werdende Dichte.

Die einzelnen Spongiosaspangen bestehen dann aus breiten, plumpen Knochenbalken, die in ihrer Peripherie osteoid sind und im Innern bereits fertig verknöcherte verkalkte Knochenbalken oder noch in Verknöcherung begriffene Spangen provisorisch verkalkten Knorpels eingeschlossen enthalten. An manchen Knochen überwiegt der zentrale verkalkte Anteil der Spongiosabalken, bei anderen wieder der periphere unverkalkte, und zwar ist die Apposition von osteoidem Knochengewebe und damit die Sklerose um so stärker, je mehr der zentrale verkalkte Anteil zurücktritt.

Meist hebt sich das periphere unverkalkte Knochengewebe in ziemlich scharfer Grenzlinie von dem zentralen, verkalkten Teile ab; an ganz vereinzelten Stellen ist eine diffuse strichförmige Anverkalkung des peripheren osteoiden Teiles nachzuweisen. Fast an seiner ganzen Peripherie ist das osteoide Knochengewebe mit einem dichten, zum Teil mehrschichtigen Osteoblastenbesatz versehen, doch fehlen Osteoklasten auch in diesem Teile der Spongiosa nicht ganz. Das Knochenmark ist relativ zellenarm.

Die in weiterer Entfernung von der Wachstumsgrenze auf die geschilderte sklerotische Spongiosa folgende relativ schmale, aber locker gebaute Spongiosazone (vgl. makroskopische Beschreibung) besteht aus locker stehenden, kurzen,

überwiegend verkalkten und verknöcherten Spongiosaspangen. Das in Gestalt von osteoiden Säumen oder Ausläufern vorhandene osteoide Gewebe tritt meist gegenüber dem verkalkten Anteil zurück. Vereinzelt finden sich auch rein osteoide Bälkchen.

Diese abnorm lockere, schmale Spongiosazone geht in ziemlich scharfer Grenzlinie ganz unvermittelt in die am stärksten sklerotische Spongiosazone über. Diese besteht hier aus ganz abnorm breiten, meist in der Knochenachse verlaufenden Zügen fast rein osteoiden Knochengewebes, die vielfach durch breite Brücken miteinander zusammenhängen. Das verkalkte Knochengewebe tritt ganz zurück und ist nur noch in Gestalt von Einschlüssen vorhanden, die aus Gitterwerk provisorisch verkalkten und nur zum Teil verknöcherten Knorpels bestehen. Nach der vorher geschilderten lockeren Spongiosazone und in den peripheren, der Corticalis benachbarten Teilen ist die Sklerose besonders stark ausgebildet. Die Markräume sind dort außerordentlich eng und mit dichtem Osteoblastenlager austapeziert. Osteoklasten sind nur in geringer Zahl vorhanden; die Resorptionserscheinungen treten gegenüber der gewaltig gesteigerten Apposition vollständig zurück. In reichlicherer Anzahl sind Osteoklasten nur an der Übergangsstelle der dichten sklerotischen in die anstoßende lockere Spongiosazone vorhanden. Im Bereich der dichten sklerotischen Schicht ist eine eigentliche Corticalis nicht vorhanden, die osteoidsklerotische Zone reicht bis an die Peripherie des Knochens. In den zentralen Teilen ist die osteoidsklerotische Spongiosazone etwas lockerer gebaut, die Markräume sind etwas weiter und mit Lymphoidmark erfüllt.

Nach der Diaphyse zu erreicht die osteoidsklerotische Spongiosa ihre allerstärkste Ausbildung, so daß hier die Spongiosa gegen den Markraum der Diaphyse fast völlig abgeschlossen erscheint. Am dichtesten ist die Sklerose in den peripheren der Corticalis benachbarten Teilen, und zwar besonders an der Übergangsstelle der Metaphyse in die Diaphyse. Das sklerotische Knochengewebe besteht hier aus außerordentlich breiten, mit hohem Osteoblastenlager besetzten Knochengewebszügen, die z. T. nicht mehr in der Richtung der Knochenachse angeordnet sind, sondern einen regellosen Verlauf zeigen, durch breite Brücken miteinander verbunden sind und so größere zusammenhängende Knochengewebsmassen bilden. Die Markräume sind durch die hochgradig gesteigerte Apposition fast völlig verdrängt, lymphoides Mark fehlt ganz; die engen Markräume sind an ihrer ganzen Oberfläche mit einem ein- bis mehrschichtigen, kubischen Osteoblastenlager ausgekleidet. Nur an vereinzelten Stellen liegen statt der Osteoblasten auch Osteoklasten dem osteoiden Knochengewebe an. Resorptionsvorgänge fehlen also nicht vollständig, doch überwiegt bei weitem die Apposition; speziell dort, wo die osteoidsklerotische Spongiosa an den Markraum der Diaphyse angrenzt, sieht man, förmlich eingebettet in dichtes Osteoblastenlager, junge osteoide Knochenbälkchen entstehen. Verkalktes Knochengewebe ist nur in Gestalt von vereinzelten, meist langgestreckten, zum Teil aber auch kürzeren, in der Richtung der Knochenachse verlaufenden Knochenspangen vorhanden, die offenbar Reste der alten, zu Beginn des Versuches vorhanden gewesenen, verknöcherten Spongiosa darstellen, die sekundär durch die hochgradig gesteigerte Apposition in das unregelmäßig angeordnete dichte osteoide Knochengewebe eingebettet und von diesem eingeschlossen worden sind.

Diaphysenwärts ist die breite osteoidsklerotische Spongiosa nicht ganz so scharf begrenzt wie nach der Seite der Wachstumsgrenze zu. Auch jenseits der stark osteoidsklerotischen Spongiosa findet sich in dem Anfangsteil des Diaphysenschaftes noch eine geringe, lockere Spongiosa, die aus langgestreckten Spangen gut verkalkten Knochengewebes besteht, meist nur geringe osteoide Säume aufweist und in Lymphoidmark eingebettet ist, das nur geringe Fettinfiltration zeigt.



Das dichte osteoide Knochengewebe der sklerotischen Spongiosa hebt sich meist in scharfer Grenzlinie von den verkalkten Einschlüssen ab, die entweder nur aus Gitterwerk provisorisch verkalkten Knorpels oder aus verknöcherten Spongiosaspangen bestehen. Das osteoide Knochengewebe ist zum größten Teil ganz unverkalkt, nur an vereinzelten Stellen zeigt es eine fleckweise, diffuse Verkalkung.

Die osteoide Knochensubstanz selbst läßt eine deutliche Schichtung erkennen. Die Knochenkörperchen sind unregelmäßig angeordnet und zum Teil in geringer Anzahl vorhanden. Meist haben sie eine mehr rundliche, ovale Gestalt, nur dort, wo die osteoiden Knochengewebsbalken einen langgestreckten Verlauf zeigen, sind sie schmal, länglich und liegen mit ihrer Längsachse in der Richtung des Knochenbalkens. An denjenigen Stellen, an denen das osteoide Knochengewebe am dichtesten ist und eine ausgesprochen unregelmäßige Anordnung zeigt, sind die Knochenkörperchen zu dichten Haufen angeordnet; die einzelnen Knochenzellen sind hier größer an Umfang und haben das Aussehen von Knorpelzellen angenommen.

In den einzelnen Röhrenknochen ist die Sklerose der Spongiosa verschieden stark ausgebildet, am stärksten an den Rippen, die der hier gegebenen Beschreibung zugrunde gelegt sind (Tafel III, Fig. 1, Tafel IV, Fig. 2).

Auch an den Wachstumsgrenzen der langsamer wachsenden Knochen, wie beispielsweise an der Basis scapulae, dem Gelenkknorpel der Cavitas glenoidalis scapulae und den Intermediärknorpeln der Wirbel verhält sich die Spongiosa ganz ähnlich wie bei den langen Röhrenknochen, nur lassen sich meist die einzelnen Schichten nicht mehr so deutlich voneinander abgrenzen. Die provisorische Knorpelverkalkung ist meist dürftig, es folgt eine Zone mit lockerer verknöcherter Spongiosa und zunehmender Apposition osteoiden Knochengewebes. An den ältesten Teilen der Spongiosa gegen den zentralen Markraum zu ist wie bei den langen Röhrenknochen die Sklerose am stärksten ausgebildet und besteht wie dort aus dichten Massen überwiegend osteoiden Knochengewebes, das an verkalktem Gewebe nur ein Gitterwerk provisorisch verkalkten Knorpels, zum Teil in trümmerhaften Massen, eingeschlossen enthält.

Ein von allen anderen Wachstumsgrenzen abweichendes Verhalten zeigt nur das distale Ende der Ulna (vgl. Tafel V, Fig. 1). Im Gegensatz zu den übrigen Wachstumsgrenzen fehlt hier jede präparatorische Knorpelverkalkung; nur in der äußersten Peripherie ist eine solche vorhanden, die aber auch von der Norm abweicht, insofern, als sie weit in den stark hypertrophischen Knorpel hinaufreicht. Bis zu derselben Höhe ist, wie gleich erwähnt sei, eine Einscheidung der Epiphysenscheibe durch periostale Knochengewebslamellen vorhanden.

In der abnorm stark verbreiterten Schicht des hypertrophischen Knorpels ist nach der Knorpelknochengrenze zu die Anordnung der Knorpelzellen zu Zellsäulen nicht mehr ganz regelmäßig. Die Knorpelzellen erscheinen vielfach hell, meist blasig und rundlich; die Knorpelgrundsubstanz ist vermehrt. Trotz des Fehlens jeder präparatorischen Knorpelverkalkung verläuft die Knorpelknochengrenze, abgesehen von relativ kleinen Unregelmäßigkeiten und einer leicht welligen Begrenzung, gradlinig. Ein unregelmäßiges Eindringen von Markgefäßen fehlt außer an den Stellen, an denen unverkalkter Knorpel etwas über das Niveau der Knorpelknochengrenze hinaus in die Diaphyse hineinragt. Dem Knorpel liegt ein sehr dichtes und gefäßreiches osteoblastoides Mark an, in dem auch vereinzelte Osteoklasten vorhanden sind. Zunächst der Knorpelknochengrenze liegen in diesem Mark ganz dürftige, dicht mit Osteoblasten besetzte Bälkchen von unverkalkter Knorpelgrundsubstanz, auf die an Breite zunehmende plumpe Balken von unverkalktem Knorpel folgen. Diese sind durch breite Brücken miteinander verbunden und gehen an ihren Rändern metaplastisch in osteoides, dicht mit Osteoblasten



besetztes Knochengewebe über. Zum Teil erscheinen die Knorpelbalken in der Richtung der Knochenachse zusammengeschoben. Osteoklasten sind nur in geringer Zahl vorhanden.

Die ganze soeben geschilderte, dem Knorpel anliegende Zone hat eine Breite von 1 bis höchstens $1^1/_2$ mm und geht ganz unvermittelt in leicht welliger Linie in die übrige Spongiosa über, die sich gerade so verhält, wie an den übrigen Röhrenknochen. Auch reicht diese Zone nicht ganz bis an die Peripherie des Knochens, sondern es ist dort entsprechend der in der Peripherie der Knorpelscheibe vorhandenen präparatorischen Knorpelverkalkung auch eine teilweise verkalkte Spongiosa vorhanden.

In den Epiphysen (vgl. Tafel IV, Fig. 2) besteht das ganze Knochengewebe der Knochenkerne fast vollständig aus dichtem, osteoidsklerotischem Knochengewebe. Im Gegensatz zu den Wachstumsgrenzen an den Diaphysenenden der Röhrenknochen fehlt an den Wachstumsgrenzen an der Peripherie der Epiphysenknochenkerne eine präparatorische Knorpelverkalkung entweder ganz oder ist nur fleckweise vorhanden. Der Knochenkern wächst in der Weise, daß Markgefäße in den größtenteils unverkalkten Knorpel eindringen und ihn in breite Züge zerlegen, deren Gewebe dann metaplastisch in osteoides Knochengewebe übergeht. Die einzelnen Knochenbalken hängen vielfach zusammen und sind nur durch enge Markräume voneinander getrennt. An manchen Stellen sind auch zusammenhängende Stücke unveränderten Knorpelgewebes stehen geblieben. Eine Resorption des in Metaplasie befindlichen Knorpelgewebes findet nicht statt; die Markräume bleiben eng und sind mit Osteoblasten ausgekleidet. Markwärts geht diese Zone in Metaplasie befindlichen Knorpelgewebes in ein ebenfalls sehr dichtes, aber schon ganz osteoides Knochengewebe über, das an verkalktem Knochengewebe mehr oder weniger reichliche Reste oder Trümmer eines Gitterwerkes von provisorisch verkalktem oder bereits verknöchertem Knorpel eingeschlossen enthält. Resorptionserscheinungen fehlen nicht ganz, treten aber gegenüber der gewaltig gesteigerten Apposition völlig zurück. Die größte Dichte erreicht die Sklerose wie in den langen Röhrenknochen wieder in den ältesten Teilen der Spongiosa gegen den Markraum. Die engen Markräume innerhalb der osteoidsklerotischen Spongiosa sind dicht mit 1- bis mehrschichtigem kubischem Osteoblastenlager austapeziert. Während nach der Seite des Gelenkknorpels das osteoidsklerotische Gewebe des Knochenkernes eine außerordentliche Breite erreicht, ist nach der Seite des Intermediärknorpels nur eine relativ schmale Zone von Knochengewebe vorhanden, dessen Balken zum größten Teil der Knorpelfuge parallel gerichtet sind. Auch dieses Knochengewebe ist überwiegend osteoid.

Der zentrale Markraum in den Knochenkernen der Epiphysen ist abnorm eng; er ist in seiner ganzen Ausdehnung mit Fettmark erfüllt und enthält noch vereinzelte, überwiegend osteoide Spongiosabalken mit mehr oder weniger großen Einschlüssen fertigen verkalkten Knochengewebes. Das in den Epiphysen enthaltene Knochengewebe übertrifft die Norm sehr erheblich, doch ist der verkalkte Anteil desselben sehr viel geringer als in den Diaphysenenden der Röhrenknochen. Infolgedessen erscheinen einzelne Epiphysen, wie beispielsweise die Epiphyse des distalen Tibiaendes, die in ihren seitlichen Teilen gegen den Markraum zu eingebogen ist, in der Richtung der Knochenachse etwas zusammengedrückt.

Die Corticalis der Röhrenknochen erscheint wie schon normalerweise in den einzelnen Teilen des Querschnittes von verschiedener Breite.

An einem Querschnitt durch die Diaphysenmitte des Oberschenkels sehen wir beispielsweise, daß die Corticalis an der Streckseite schmal ist, nach der Beugeseite zu wird sie immer breiter und erreicht an den Ansatzstellen der starken Oberschenkelmuskulatur eine ganz außerordentliche Breite.

Wie schon bei der makroskopischen Betrachtung deutlich war, ist die Corticalis an den schmalen Stellen kompakt und gut verkalkt. Mikroskopisch besteht die Corticalis hier aus etwa 3—6 ringförmigen Lagen kompakten Knochengewebes, dem periostwärts eine relativ niedrige Lage überwiegend osteoiden, nur fleckweise anverkalkten Knochengewebes aufgelagert ist.

Innerhalb der kompakten, gut verkalkten, den Markraum einschließenden Corticalis sind die Haversschen Kanäle eng; osteoides Knochengewebe fehlt hier fast vollständig; markwärts liegen der Corticalis Osteoklasten an. An Stellen, an denen die Corticalis markwärts etwas aufgelockert ist, finden sich neben den Resorptionsvorgängen Appositionsvorgänge in Gestalt von mehr oder weniger breiten, osteoiden, mit Osteoblasten besetzten Säumen oder Knochenbälkchen.

In dem kompakten und gut verkalkten Corticalisteil, der den Markraum begrenzt, haben wir offenbar die alte, zu Beginn des Versuches vorhanden gewesene Corticalis vor uns, die durch Resorption vom Markraum aus etwas verschmälert ist.

Nach der Beugeseite zu wird die ganze Corticalis breiter; gleichzeitig verringert sich der kalkhaltige, den Markraum einschließende Anteil der Corticalis. Dieser ist schmaler, lockerer gebaut und enthält reichlicher osteoides Knochengewebe und zwar auch markwärts. Gleichzeitig nimmt das periostale unverkalkte Osteophytengewebe an Breite zu.

An der Beugeseite selbst ist nur noch auf einem ganz schmalen, den Markraum einschließenden Bezirk ein Rest der alten Corticalis vorhanden, der markwärts statt der Resorptionserscheinungen osteoide mit Osteoblasten besetzte Säume oder Bälkchen aufweist. Periostwärts ist dem verkalkten Corticalisteil ein ganz abnorm breites, rein osteoides Osteophytengewebe aufgelagert. Die Cambiumschicht ist stark verbreitert und zellenreicher als normal.

Nur in der Diaphysenmitte der Röhrenknochen sind wirklich kompakte Überreste der alten Corticalis nachzuweisen, der markwärts Osteoklasten anliegen. An den übrigen Partien ist die alte, den Markraum begrenzende Corticalis schon lockerer und zum Teil schon durch osteoides Knochengewebe ersetzt. Dieser Ersatz der alten Corticalis durch osteoides Knochengewebe geht nicht durch einfache Kalkberaubung (Halisteresis) vor sich, sondern es entstehen, wie man das an verschiedenen Präparaten verfolgen kann, zunächst durch Resorption des alten Corticalisteiles Resorptionsräume, die dann sekundär durch Apposition osteoiden Knochengewebes und Neubildung von jungem kalklosem Knochengewebe größtenteils wieder ausgefüllt werden. Wo ein solcher Prozeß im Gange ist, zeigt das junge osteoide Knochengewebe dichten Osteoblastenbesatz; nur selten liegen auch dem unverkalkten Knochengewebe Osteoklasten an, es überwiegt bei weitem die Apposition. Soweit kalkhaltiges Knochengewebe noch vorhanden ist, besteht es ausschließlich aus Resten der alten Corticalis, die sich meist in scharfer Grenzlinie gegen das unverkalkte osteoide Knochengewebe abhebt, nur stellenweise hat eine fleckweise diffuse Anverkalkung des neugebildeten osteoiden Knochengewebes stattgefunden.

Das periostale Osteophytengewebe ist am geringsten an denjenigen Stellen ausgebildet, an denen noch breitere Reste von kompakter alter Corticalis vorhanden sind; es nimmt an Umfang zu, je mehr die alte, gut verkalkte Corticalis durch osteoides Knochengewebe ersetzt ist. Die größte Breite erreicht das osteoide Osteophytengewebe an den Ansatzstellen der Muskeln und Sehnen. Das osteoide Osteophytengewebe ist fast rein osteoid und nur in nächster Nähe des zentralen alten Corticalisteiles ist stellenweise eine ganz geringe Anverkalkung vorhanden.

Nach den Diaphysenenden zu wird die alte verkalkte Corticalis immer schmaler und immer mehr durch osteoides Knochengewebe ersetzt, bis sie an den Metaphysen,



wo im Innern des Knochens die osteoidsklerotische Spongiosa beginnt, nicht mehr vorhanden ist. Die osteoidsklerotische Zone reicht dort bis an die Peripherie des Knochens; auch die übrige weniger stark sklerotische Spongiosa ist bis zur Wachstumsgrenze von einer überwiegend osteoiden Corticalis begrenzt, die nach der Knorpelknochengrenze zu schmaler wird und nur an einigen Knochen in Gestalt von 1—2 schmalen periostalen osteoiden Knochenlamellen noch an der Knorpelfuge bis zur Höhe des wuchernden Knorpels hinaufreicht.

An den Wirbeln, dem Schulterblatt, dem Becken und auch am Schädeldach zeigt die Corticalis überall das gleiche Verhalten wie an den Extremitätenknochen. Immer werden die zentralen Markräume zunächst von dem Rest der alten Corticalis eingeschlossen, die z. T. durch Resorption vom Markraum aus verschmälert, zum Teil durch Umbau mehr oder weniger durch osteoides Knochengewebe ersetzt ist. Periostwärts ist der alten Corticalis ein verschieden breites, meist unverkalkt gebliebenes Osteophytengewebe aufgelagert, das an den mechanisch besonders beanspruchten Stellen eine ganz abnorme Breite erreicht.

Die Markhöhlen der Diaphysen sind mit Fettmark erfüllt, nur in ihren peripheren, der Corticalis anliegenden Teilen, ist noch Lymphoidmark vorhanden. Abgesehen von der Frakturstelle am proximalen Ende der Tibia, wo der Markraum in ziemlich bedeutender Ausdehnung mit unverkalktem Callusgewebe erfüllt ist, sind die Markhöhlen der Röhrenknochen frei von Knochengewebe.

Sr-Dogge II.

Die Skelettveränderungen bei der Sr-Dogge II zeigen in vieler Beziehung ein ganz ähnliches Verhalten wie bei der gleichfalls kalkarm unter Strontiumphosphatzugabe gefütterten Sr-Dogge I, so daß ich mich im wesentlichen auf die Schilderung der Abweichungen beschränken kann.

Während bei der Sr-Dogge I die Intermediärknorpel sehr stark verbreitert waren, sind sie bei der Sr-Dogge II schmal und gegenüber der Norm nur ganz wenig verbreitert. Trotzdem sind bei der Sr-Dogge II an den Wachstumsgrenzen Unregelmäßigkeiten vorhanden, die bei Sr-Dogge I fast ganz fehlten.

Im Gegensatz zur Sr-Dogge I ist nämlich bei der Sr-Dogge II, ziemlich gleichmäßig über die ganze Wachstumsgrenze verteilt, die präparatorische Knorpelverkalkung sehr dürftig und lückenhaft. Dementsprechend geht auch die Resorption des Knorpels nicht in ganz regelmäßiger Weise vor sich.

An manchen Wachstumsgrenzen erscheint die Schicht des hypertrophischen Knorpels wie ausgefranst; in ziemlich regelmäßigen Abständen ragen kurze, mehr oder weniger breite Zapfen von nur teilweise verkalktem Knorpel in die Diaphyse hinein. Meist sind trotz der dürftigen präparatorischen Knorpelverkalkung die Knorpelzellsäulen noch in ziemlich regelmäßiger Weise aufgeschlossen; nur sind die jüngsten Markräume etwas breiter als in der Norm und ihre Enden liegen nicht überall in derselben Höhe; die Unterschiede sind aber nur so gering, daß sie makroskopisch nicht nachzuweisen waren, und die Knorpelknochengrenze als gerade Linie erschien.

Am dürftigsten ist die Knorpelverkalkung am distalen Ende der Ulna, wo sie an vereinzelten Stellen auf einem etwas größeren Bezirk vollkommen fehlt. An den Wachstumsgrenzen der Rippen (Tafel III, Fig. 2) zeigen die an verschiedenen Stellen vorhandenen Defekte der Knorpelverkalkung nur eine geringe Ausdehnung.

An allen Wachstumsgrenzen, an denen die präparatorische Knorpelverkalkung besser ausgebildet ist, erscheint die Zone des provisorisch verkalkten und in Verknöcherung begriffenen Knorpels zwar gut verkalkt, aber die einzelnen Spongiosaspangen sind dürftig und stehen locker (vgl. Tafel V, Fig. 2). Abnorm breite, mit Osteoblasten besetzte osteoide Säume sind auch hier wie bei Sr-Dogge I vorhanden,



doch treten sie gegenüber dem verkalkten zentralen Anteil meist etwas zurück. Dasselbe gilt für die übrige Spongiosa bis zu ihren Ausläufern gegen den zentralen Markraum der Diaphysen.

Dort, wo die präparatorische Knorpelverkalkung weniger gut ausgebildet ist und stellenweise ganz fehlt, ist die jüngste Spongiosa etwas dichter. Die z. T. nur sehr mangelhaft verkalkten Spongiosaspangen zeigen eine abnorm starke Apposition osteoiden Knochengewebes, so daß hier der kalkhaltige Anteil stärker zurücktritt. Es sind das die Stellen, die auch makroskopisch schon als osteoidsklerotische Zonen erschienen. Doch auch an diesen Diaphysenenden nimmt in weiterer Entfernung von der Knorpelknochengrenze die osteoide Apposition ab; die Spongiosaspangen stehen locker und sind überwiegend gut verkalkt. Eine stärkere Sklerose, wie sie bei Sr-Dogge I gerade an den Ausläufern der Spongiosa gegen den Markraum zu am stärksten ausgebildet war, fehlt. Nur an einigen Knochen findet sich an der Übergangsstelle der Metaphysen in die Diaphysen, der Corticalis anliegend, noch eine stärkere Anhäufung osteoiden Knochengewebes.

Am distalen Ende der Ulna zeigt die Wachstumsgrenze ein von den anderen etwas abweichendes Verhalten insofern, als hier neben Stellen mit guter präparatorischer Knorpelverkalkung und entsprechend besser verkalkter Spongiosa auf größere Strecken an der Knorpelknochengrenze selbst eine präparatorische Knorpelverkalkung und an der anstoßenden Diaphyse auf einem kurzen Bezirk eine normale Spongiosa ganz fehlt. An denselben Stellen findet sich aber höher hinauf im hypertrophischen Knorpel eine ziemlich starke Knorpelverkalkung. In den Bezirken, in denen die präparatorische Knorpelverkalkung ganz fehlt, verhält sich die anstoßende Spongiosa ganz ähnlich wie am distalen Ende der Ulna von Sr-Dogge I, d. h. sie besteht aus unverkalkten Balken von Knorpelgewebe, das metaplastisch in osteoides Knochengewebe übergeht.

Im Vergleich zu der Sr-Dogge I tritt bei der Sr-Dogge II die Sklerose der Spongiosa in den meisten Röhrenknochen stark zurück. Makroskopisch wie auch mikroskopisch deutlicher ausgeprägt ist sie eigentlich nur an den Rippen und dem distalen Ende der Ulna und auch dort nur nahe der Wachstumsgrenze.

Die Spongiosa aller Diaphysenenden der Röhrenknochen ist eingebettet in ein besonders in der Nähe der Wachstumsgrenzen sehr gefäßreiches Lymphoidmark mit geringer Fettinfiltration.

In den Epiphysen (vgl. Tafel V, Fig. 2) ist die präparatorische Knorpelverkalkung an der Wachstumsgrenze der Knochenkerne zwar sehr dürftig und stellenweise auch lückenhaft, immerhin ist sie sehr viel besser ausgebildet, als bei der Sr-Dogge I, wo sie teilweise ganz fehlte. Dementsprechend ist die jüngste Spongiosa auch besser verkalkt, sie ist aber abnorm locker und dürftig; osteoide Säume sind auch hier vorhanden, doch tritt das unverkalkte Knochengewebe gegenüber dem verkalkten ganz zurück. Die Gesamtmenge des Knochengewebes ist in den Epiphysenknochenkernen gegenüber der Norm und vor allem gegenüber Sr-Dogge I sehr stark vermindert.

Nur in den Knochenkernen einiger Epiphysen (z. B. des distalen Endes des Oberschenkels) ist die präparatorische Knorpelverkalkung noch dürftiger und stellenweise ganz lückenhaft. Hier tritt das verkalkte Knochengewebe dem unverkalkten Knochengewebe gegenüber zurück. Die Knochengewebsmenge ist gegenüber der Norm vermehrt. Die osteoidsklerotische Spongiosa zeigt aber auch in diesen Epiphysenknochenkernen bei weitem nicht dieselbe Dichte und Ausdehnung wie bei Sr-Dogge I.

Der zentrale Markraum der Epiphysenknochenkerne enthält Fettmark und einzelne verknöcherte Spongiosabalken mit ganz geringer osteoider Apposition.

An den Wirbeln zeigen die Wachstumsgrenzen ein ganz ähnliches Verhalten



wie die langen Röhrenknochen, nur ist die präparatorische Knorpelverkalkung und die Spongiosa noch dürftiger. Die enchondrale Ossification scheint hier fast ganz zum Stillstand gekommen zu sein. Stellenweise sind nur ganz kümmerliche, überwiegend osteoide Reste einer Spongiosa vorhanden. Der Markraum des Wirbelkörpers enthält Fettmark und vereinzelte schmale, überwiegend gut verkalkte Spongiosabalken.

In der Diaphysenmitte der Röhrenknochen zeigt die Corticalis (Tafel VII), wie bei Sr-Dogge I überall markwärts einen schmalen Ring alter gut verkalkter Corticalis, der periostwärts ein mehr oder weniger breites osteoides Osteophytengewebe aufgelagert ist.

Im Vergleich zu Sr-Dogge I sind in der alten verkalkten Corticalis durch gesteigerte lacunäre Arrosion größere Resorptionsräume geschaffen worden, so daß der alte verkalkte Corticalisteil stellenweise porotisch erscheint. Neben diesen Resorptionsvorgängen ist aber eine sehr lebhafte Apposition im Gange. Innerhalb der Resorptionsräume sieht man herdweise dichtes, junges osteoblastenbesetztes Knochengewebe entstehen, das aber unverkalkt bleibt (vgl. z. B. Tafel VII unten). Besonders markwärts wird in der aufgelockerten Corticalis der Verlust an verkalktem Knochengewebe durch dichte Massen jungen, aber unverkalkt bleibenden Knochengewebes ersetzt.

Das periostale Osteophytengewebe erscheint etwas weniger dicht als bei Sr-Dogge I, ist aber ebenso wie dort fast ganz unverkalkt geblieben.

Im übrigen ist das Osteophytengewebe ebenso wie bei der Sr-Dogge I am niedrigsten an denjenigen Stellen, an denen noch kompaktere Reste der alten Corticalis vorhanden sind; am stärksten ist es dort ausgebildet, wo die alte Corticalis infolge des geschilderten Umbaues zum größten Teile schon durch osteoides Knochengewebe ersetzt ist; es sind das meist die Ansatzstellen der Muskeln und Sehnen. Eine ganz gewaltige Ausdehnung zeigt die periostale Osteophytenbildung auf einem Querschnitt durch den Halsteil der Beckenschaufel (Tafel VI, Fig. 2), wo sie eine Breite bis zu 8 mm erreicht.

Nach den Diaphysenenden zu ist die Corticalis sehr schmal, locker gebaut und überwiegend verkalkt.

Die interessantesten Veränderungen an den Knochen dieses Tieres finden sich in den Markhöhlen der Diaphysen. Wie schon bei der makroskopischen Beschreibung auseinander gesetzt worden war, ist fast bei sämtlichen Röhrenknochen die Markhöhle bis nahe an die Spongiosa mit einem dichten Knochengewebe ausgefüllt, das dem periostalen Osteophytengewebe sehr ähnlich erscheint (vgl. Tafel V, Fig. 3). Abgesehen vom Oberschenkel, wo am distalen Ende eine Spontanfraktur entstanden war, konnten an den übrigen Röhrenknochen auch mikroskopisch keine Frakturen oder Infraktionen nachgewiesen werden, so daß das die Markhöhlen ausfüllende Knochengewebe als Callusgewebe nicht angesprochen werden kann. Die Markräume werden von dem weichen Knochengewebe nicht gleichmäßig in ihrer ganzen Ausdehnung ausgefüllt, sondern herdweise in größeren, zusammenhängenden Stücken.

Wie die mikroskopische Untersuchung ergibt, besteht das die Markhöhlen ausfüllende Knochengewebe dort, wo es bereits völlig ausgebildet ist, aus einem weitmäschigen Gewebe, das sich färberisch wie osteoides Knochengewebe verhält und sich bezüglich seiner Struktur von dem periostalen Osteophytengewebe nur durch die ganz unregelmäßige netzartige Anordnung unterscheidet.

An anderen Stellen, an denen das osteoide Markgewebe noch jüngeren Datums zu sein scheint, stehen innerhalb der einzelnen Bälkchen des Maschenwerkes die Zellen außerordentlich dicht und liegen wie von einem breiten Hof umgeben in Höhlen, die den Knorpelhöhlen an Größe und Gestalt entsprechen; die eigentliche

Grundsubstanz umschließt diese Knochenhöhlen geflechtartig in Gestalt schmaler faseriger Züge. Infolge der dichten Durchsetzung mit Knochenhöhlen erscheint die ganze Grundsubstanz wie durchlöchert. An ihrer Peripherie sind die Balken des Maschenwerkes meist nicht scharf begrenzt, sondern die einzelnen Fasern der Grundsubstanz strahlen in die Markräume des Netzwerkes aus, wo sie aus Bindegewebsfasern zu entstehen scheinen. Osteoblastenbesatz fehlt meist ganz. Die von dem Netzwerk eingeschlossenen Markräume sind relativ zellenarm, lymphoides Mark fehlt fast völlig, mäßige Fettinfiltration.

Dort, wo die Neubildung dieses osteophytenartigen Markgewebes erst im Gange ist, besteht ein mehr oder weniger dichtes, spindelige Zellen und Bindegewebsfasern enthaltendes Mark; in diesem tritt fleckweise eine mit Eosin schwach rötlich gefärbte Grundsubstanz auf, die sich zu homogenen, stärker rot gefärbten, sehr zellenarmen Schollen oder Strängen verdichtet.

Nach den Diaphysenenden zu reicht das Osteophytengewebe des Markes bis nahe an die Spongiosa. In der Diaphyse selbst geht es in seiner Peripherie meist unmittelbar in das osteoide Gewebe über, das sich innerhalb der alten Corticalis und markwärts von derselben als Wucherung des Endostes findet. An anderen Stellen ist es von dem endostalen Osteophytengewebe noch durch einen schmalen Rest von Lymphoidmark getrennt.

Das osteophytenartige Markgewebe scheint aus dem lockeren Bindegewebe des Knochenmarkes hervor zu gehen, während das innerhalb der Resorptionsräume des alten verkalkten Corticalisteiles und markwärts von demselben vorhandene osteoide Osteophytengewebe ebenso wie auch das osteoide Knochengewebe des Knochencallus an der Frakturstelle im Markraum des rechten Oberschenkels durch Wucherung des Endostes in sehr zellenreichem dichtem osteoblastoidem Mark entsteht.

Sr-Dogge III.

Bei der Sr-Dogge III, die neben gewöhnlicher gemischter Kost Strontiumphosphat in denselben Dosen erhalten hatte, wie die kalkarm gefütterten Sr-Doggen I und II, sind die Abweichungen von der Norm sehr viel geringer als bei den genannten beiden Tieren.

Auffallenderweise sind trotzdem an allen Röhrenknochen die Intermediärknorpel, und zwar die Schicht des wuchernden und des hypertrophischen Knorpels, sowohl gegenüber der Norm, als auch gegenüber der Sr-Dogge II stärker verbreitert, wenn auch nicht in dem hohen Grade wie bei Sr-Dogge I.

Makroskopisch waren an den Knorpelknochengrenzen keine Unregelmäßigkeiten nachzuweisen. Die mikroskopische Untersuchung ergibt aber, daß — wenigstens an einigen Wachstumsgrenzen — doch Störungen vorhanden sind, und zwar besonders an den mittleren Rippen, mit denen wir uns zunächst beschäftigen wollen.

Die Zellensäulen der stark verbreiterten Schicht des wuchernden und hypertrophischen Knorpels zeigen keinen ganz gradlinigen Verlauf, sondern erscheinen zopfartig durchflochten, die Knorpelgrundsubstanz zwischen den Zellensäulen ist etwas verbreitert, die präparatorische Knorpelverkalkung ist unregelmäßig und lückenhaft (vgl. Tafel IV, Fig. 1, Tafel VI, Fig. 1). Vielfach fehlt sie in der Breite von 2—3 Zellensäulen und an vereinzelten Stellen auch in etwas größerer Ausdehnung ganz oder teilweise; an anderen ist die Verkalkung der Knorpelgrundsubstanz innerhalb der einzelnen Knorpelspangen nicht immer kontinuierlich, sondern nur fleckweise erfolgt. Wieder an anderen ist sie entsprechend der Verbreiterung der Knorpelgrundsubstanz breiter und reicht sogar etwas weiter als normal und etwas unregelmäßig in die Schicht des hypertrophischen Knorpels hinauf.



An den Stellen, an denen die präparatorische Knorpelverkalkung fehlt, sind die jüngsten Markräume entsprechend mehr oder weniger verbreitert; die Markgefäße sind teilweise stark erweitert, ein unregelmäßiges Eindringen derselben in den Knorpel findet aber nicht statt.

Entsprechend dem Fehlen der präparatorischen Knorpelverkalkung ist an diesen Stellen im anstoßenden Markraum, aber meist nur auf einem kurzen Bezirk, eine normale Spongiosa nicht vorhanden; an ihrer Stelle findet sich neben erweiterten Gefäßen ein dichtes spindelzelliges Mark mit dürftigen jungen osteoiden Knochenbälkchen.

Abgesehen von diesen Stellen, an denen eine präparatorische Knorpelverkalkung ganz fehlt, besteht die jüngste Spongiosa aus Spangen provisorisch verkalkter Knorpelgrundsubstanz, die z. T. sehr dürftig und in ihrer Kontinuität vielfach unterbrochen sind. Die Apposition von Knochengewebe und die Verknöcherung ist hier sehr mangelhaft, so daß die jüngste Spongiosa auf eine ganze Strecke nur aus den nackten und noch dazu dürftigen Spangen provisorisch verkalkter Knorpelgrundsubstanz besteht. Hierunter leidet offenbar die Stabilität der Spongiosa an diesen Stellen so erheblich, daß stellenweise die Spangen provisorisch verkalkter Grundsubstanz entweder eingebrochen oder ganz zertrümmert sind (vgl. Tafel VI, Fig. 1). Die Bruchstücke stehen im Winkel zueinander oder sind sogar stärker disloziert. An solchen Stellen sind die zerbrochenen oder zertrümmerten Spongiosaspangen durch geringe Mengen osteoiden Knochengewebes, das bei Sr-Dogge III in dieser Zone der Spongiosa sonst fehlt, dürftig wieder zusammengekittet.

An anderen Stellen, an denen die Knorpelverkalkung lückenlos und entsprechend der Verbreiterung der Knorpelgrundsubstanz breiter ist, erscheint die jüngste Spongiosa sogar sehr dicht und die einzelnen Spangen provisorisch verkalkten Knorpels abnorm breit; es fehlt aber auch hier die normale Apposition von Knochengewebe und die Verknöcherung der jungen Spongiosa und außerdem bleibt die normalerweise teilweise erfolgende Resorption der jüngsten Spongiosaspangen aus.

Die geschilderte Störung findet sich nur in nächster Nähe der Knorpelknochengrenze. Die übrige Spongiosa der knöchernen Rippenenden weicht nur dadurch von der Norm ab, daß in ihrem Zentrum die Spongiosaspangen überwiegend osteoid sind. In den peripheren Teilen und nach dem Rippenschaft zu überwiegt der verkalkte Anteil des Knochengewebes; die Spongiosabalken sind dort kräftiger, breiter, osteoides Knochengewebe ist nur in Gestalt mehr oder weniger breiter Säume vorhanden. Im allgemeinen kann man sagen, daß die Spongiosa der knöchernen Rippenenden noch ganz abnorme Mengen unverkalkten Knochengewebes enthält, daß aber im ganzen der kalkhaltige Anteil des Knochengewebes überwiegt.

An den übrigen Wachstumsgrenzen sind die Veränderungen noch geringer. Am distalen Ende der Ulna reicht die präparatorische Knorpelverkalkung meist etwas weiter als normal in den Knorpel hinauf, doch ist die Verkalkung der Knorpelgrundsubstanz wie an den entsprechenden Stellen der Rippen nicht immer kontinuierlich, sondern vielfach unterbrochen und nur fleckweise vorhanden. In der dem Knorpel anliegenden Spongiosa wird nicht wie normalerweise ein Teil der provisorisch verkalkten Knorpelspangen resorbiert und der andere Teil durch Apposition von Knochengewebe verknöchert, sondern beide Vorgänge scheinen hier ausgeblieben, oder wenigstens nur teilweise erfolgt zu sein, so daß die dem Knorpel anliegende Spongiosazone zwar meist sehr dicht ist, aber nur aus den nackten Spangen provisorisch verkalkten Knorpels besteht und deshalb weniger widerstandsfähig ist. Jedenfalls sehen wir auch in dieser dichten Zone vielfach Einknickungen der verkalkten Knorpelspangen. An vereinzelten Stellen,



an denen die präparatorische Knorpelverkalkung außerdem noch dürftiger ist, verhält sich die jüngste Spongiosa ganz ähnlich wie bei den Rippen; die z. T. dürftigen, mangelhaft verknöcherten und z. T. in ihrer Kontinuität unterbrochenen Spangen provisorisch verkalkten Knorpels sind vielfach zerbrochen und zertrümmert und nur mangelhaft durch osteoides Knochengewebe wieder verkittet. Es ist gerade sehr auffallend, wie gering hier die Reparation durch osteoide Knochengewebswucherung ist, die auch sonst in dieser Zone der Spongiosa ganz fehlt. Im ganzen ist die Störung am distalen Ende der Ulna sehr viel geringer ausgebildet als an den knöchernen Enden der Rippen und ist ebenso wie dort nur auf die nächste Nähe der Wachstumsgrenze beschränkt.

Die übrige Spongiosa verhält sich abgesehen von bezüglich ihrer Flächenausdehnung abnormen osteoiden Säumen annähernd normal und ist überwiegend gut verkalkt; nur in den zentralen Teilen sind vereinzelte, dürftige, rein osteoide Spongiosabälkchen vorhanden. Zunächst ist die Spongiosa lockerer, das Mark zellenärmer; in ihren älteren Teilen ist die Spongiosa kräftiger und gut verkalkt und zeigt nur mäßige osteoide Säume. Im ganzen ist osteoides Knochengewebe in der Spongiosa nur in geringer Menge vorhanden. Das Mark besteht aus Lymphoidmark.

Die Wachstumsgrenzen der anderen Röhrenknochen zeigen kaum noch Abweichungen von der Norm. Die Knorpelverkalkung ist fast überall lückenlos; es ist auffallend, daß trotzdem die Knorpelwucherungsschicht an allen Wachstumsgrenzen nicht unerheblich verbreitert ist, Störungen, wie sie am distalen Ende der Ulna und den knöchernen Enden der Rippen in nächster Nähe der Wachstumsgrenzen geschildert wurden, meist nur andeutungsweise vorhanden sind.

Am deutlichsten ist die Störung noch am proximalen Oberarmende, wo die Knorpelverkalkung zwar ziemlich regelmäßig, aber sehr dürftig und z. T. trümmerhaft ist. Hier ist es auch stellenweise in nächster Nähe der Wachstumsgrenze noch zu einem Einbrechen der aus provisorisch verkalkter Knorpelgrundsubstanz bestehenden jüngsten Spongiosa gekommen.

In ganz geringer Ausbildung ist dasselbe am proximalen und distalen Ende des Radius zu sehen.

Am distalen Ende des Oberschenkels zeigt die Knorpelknochengrenze einen leicht welligen Verlauf. Die präparatorische Knorpelverkalkung erscheint kräftig und reicht etwas höher als normal in den Knorpel hinauf. Die jüngste aus Spangen provisorisch verkalkten Knorpels bestehende Spongiosa ist sehr dicht; es scheint auch hier zunächst eine Verknöcherung nicht stattzufinden, doch fehlen Einbrüche der Spongiosa. Die ältesten Teile der Spongiosa nach der Diaphysenmitte zu sind bei den meisten Röhrenknochen sehr kräftig und gut verkalkt; osteoide Säume sind nur in geringem Maße vorhanden. Das Mark besteht aus Lymphoidmark.

Die Knochenkerne der Epiphysen sind im allgemeinen recht gut entwickelt und bestehen aus dichtem, gut verkalktem Knochengewebe; osteoides Knochengewebe ist nur in Gestalt schmaler osteoider Säume vorhanden.

An der Wachstumsgrenze der Epiphysenknochenkerne ist die präparatorische Knorpelverkalkung meist gut ausgebildet und nur stellenweise lückenhaft; auf größeren Bezirken fehlt sie nur an vereinzelten Stellen. Nur an diesen sind noch größere Mengen osteoiden Knochengewebes vorhanden in Gestalt von unverkalktem, metaplastisch in osteoides Knochengewebe übergehendem Knorpel oder bereits osteoidem Knochengewebe. In besonders reichlichem Maße ist dies in der Epiphyse des distalen Ulnaendes an der dem Intermediärknorpel angehörigen Wachstumsgrenze des Knochenkernes der Fall. Auch in der Epiphyse des distalen Radiusendes ist ein größerer derartiger Bezirk vorhanden; in den Knochenkernen der



Epiphysen des Oberarmes und Oberschenkels handelt es sich immer nur um ein geringes stellenweises Fehlen der Knorpelverkalkung. Der Markraum der Knochenkerne ist mit Fettmark erfüllt.

Die Corticalis der Röhrenknochen erscheint im allgemeinen breit, kompakt und gut verkalkt. Die alte, verkalkte Corticalis, wie sie zu Beginn des Versuches bestanden hat, ist offenbar zum größten Teil noch vollständig vorhanden, und nicht wie bei Sr-Dogge I und II teilweise durch osteoides Knochengewebe ersetzt. Während der ganzen Versuchsdauer scheint die Resorption der alten Corticalis nur mangelhaft vor sich gegangen zu sein.

Auf Querschnitten durch die Rippenschäfte erkennt man die alte Corticalis wieder, die fast unverändert stehen geblieben ist und sogar abnorm kompakt erscheint. Resorptionserscheinungen sind innerhalb dieses alten Corticalisteiles sehr gering, osteoides Knochengewebe ist nur in Form schmaler Säume vorhanden. Periostal sitzt der alten verkalkten Corticalis an den sehr kompakten Stellen ein niedriges Osteophytengewebe auf, dessen nur mäßig entwickelte Knochenbälkchen im Zentrum verkalkt sind, während den lockereren Corticalisteilen ein ebenfalls nicht sehr breites, aber kräftigeres rein osteoides Osteophytengewebe aufgelagert ist. Die Corticalis der Extremitätenknochen zeigt im Prinzip ganz dasselbe, nur läßt sich hier der alte, zu Beginn des Versuches vorhanden gewesene Corticalisteil von dem während des Versuches neugebildeten nicht mehr genau abtrennen.

Auf Querschnitten durch die Diaphysenmitte ist die Corticalis an den schmalen Stellen meist sehr kompakt. Die Haversschen Räume sind eng, osteoides Knochengewebe ist kaum vorhanden. Osteophytengewebe fehlt, oder aber es liegen dem kompakten Corticalisteil 1—2 ringförmige Knochenlamellen auf, von denen die periostwärts liegende meist schmal und osteoid, die corticaliswärts liegende bis auf einen schmalen osteoiden Saum meist ganz verkalkt ist.

An den breiteren Stellen ist die alte verkalkte Corticalis periostwärts in einer Breite von 2—5 Knochenlamellen noch sehr kompakt. Markwärts ist die Corticalis aufgelockert, die breiten, gut verkalkten Knochenbalken zeigen neben Resorptionserscheinungen reichliche, aber schmale osteoide Säume. Dem kompakten Corticalisteil sitzt ein sehr lockeres osteoides Osteophytengewebe von nur mäßiger Breite auf, dessen Knochengewebsbälkchen im Zentrum mehr oder weniger verkalkt sind.

An anderen Stellen besteht die Corticalis markwärts nur noch aus lockeren Resten der alten Corticalis; die ganze Peripherie wird von einem breiten, aber nur aus dürftigen Knochenbälkchen bestehenden, Osteophytengewebe gebildet, das eine dürftige Anverkalkung zeigt. Es sind dies vornehmlich diejenigen Stellen, an denen Muskeln und Sehnen ansetzen. Besonders große Mengen osteoiden anverkalkten Knochengewebes finden sich am Trochanter major. Hier wie auch innerhalb des anverkalkten periostalen Osteophytengewebes der Röhrenknochen finden sich vielfach Osteoklasten.

Im allgemeinen kann man sagen, daß dort, wo die alte Corticalis noch kompakt ist, osteoides Gewebe innerhalb derselben fast ganz fehlt; an Stellen, an denen die alte Corticalis aufgelockert ist, finden sich neben Resorptionserscheinungen reichliche osteoide Säume, die ihrer Flächenausdehnung nach abnorm sind, bezüglich ihrer Breitenausdehnung aber ein gewisses Maß nicht überschreiten. Periostal sind nur stellenweise an den mechanisch besonders beanspruchten Stellen größere Mengen von Osteophytengewebe vorhanden, dessen Bälkchen aber ziemlich dürftig und zum größten Teil anverkalkt sind.

Die Corticalis der Diaphysenenden enthält meist nur geringe Mengen osteoiden Knochengewebes in Gestalt schmaler osteoider Säume, nur am Ende der knöchernen Rippen ist osteoides Knochengewebe in etwas reichlicherem Maße vorhanden.



Eine Einscheidung der Epiphysenscheiben durch größere Mengen periostalen Knochengewebes ist nicht vorhanden. Mitunter reichen 1—2 schmale osteoide im Zentrum verkalkte periostale Knochenlamellen bis an die Grenze des ruhenden Knorpels hinauf.

Abgesehen von schmalen osteoiden Säumen fehlt in allen Röhrenknochen markwärts osteoides Knochengewebe vollkommen. Die Markhöhlen sind mit Fettmark erfüllt, und nur in den peripheren, der Corticalis benachbarten Teilen sind noch reichlichere Reste von Lymphoidmark vorhanden.

Am Schädeldach ist die Corticalis breit, sehr kompakt und enthält nur wenig osteoides Gewebe. Periostales Osteophytengewebe ist an den meisten Stellen nur in ganz geringen Mengen vorhanden und zum Teil verkalkt; nur an den Ansatzstellen der Muskeln und Sehnen, so am Os parietale von der Linea temporalis bis zur Sagittalnaht hinauf an Breite zunehmend ist periostales Osteophytengewebe wie bei Sr-Dogge I in mächtiger Ausbildung vorhanden; es ist aber nicht wie dort unverkalkt, sondern zeigt fleckweise eine geringe Anverkalkung. An solchen Stellen sind innerhalb des Osteophytengewebes Osteoklasten in mäßigen Mengen vorhanden.

Auch an der Skapula ist die Corticalis, besonders an der basalen Seite, sehr kompakt und enthält fast gar kein osteoides Gewebe. An den lockereren Stellen sind reichlichere Mengen, aber auch nur in Gestalt schmaler osteoider Säume vorhanden. Nur an den Kanten, speziell an der Crista scapulae finden sich reichlichere Mengen osteoiden Knochengewebes, die aber ebenfalls anverkalkt sind.

Sr-Dogge IV.

Die Veränderungen am Skelett der Sr-Dogge IV, die bei gewöhnlicher gemischter Kost unter Zugabe von Kalk und Strontium gefüttert worden war, sind noch geringer als bei der Sr-Dogge III, die bei gemischter Kost ohne besondere Zugabe von Kalk mit Strontium gefüttert worden war.

Störungen an den Wachstumsgrenzen, wie sie bei Sr-Dogge III beschrieben wurden, fehlen hier; nur am distalen Ende der Tibia ist eine Andeutung derselben und auch dort nur an einer Stelle vorhanden, an der auf einem kurzen Bezirk der Knorpel etwas in die Diaphyse hineinragt und die präparatorische Knorpelverkalkung etwas weiter als normal in den Knorpel hinaufreicht. Die Spangen provisorisch verkalkten Knorpels sind hier ganz nahe der Knorpelknochengrenze abgebrochen und mit nur geringem osteoidem Gewebe wieder verlötet, ohne daß eine Dislokation stattgefunden hätte. Am distalen Ende des Radius findet sich noch ein ganz leicht welliger Verlauf der Wachstumsgrenze und ein geringes Höhergreifen der Knorpelverkalkung. Die übrigen Wachstumsgrenzen, selbst an den Rippen, verhalten sich normal, doch ist vielleicht die Knorpelverkalkung etwas dürftiger als in der Norm und außerdem ist die Zone des wuchernden Knorpels etwas verbreitert.

Auch die Spongiosa der Diaphysenenden zeigt normale Dichte und Verkalkung; abnorme Mengen osteoiden Knochengewebes fehlen.

Nur in den Knochenkernen der Epiphysen ist stellenweise die präparatorische Knorpelverkalkung defekt; an diesen Stellen findet sich metaplastisch in osteoides Knochengewebe übergehendes Knorpelgewebe, und zwar am reichlichsten, wenn auch viel geringer als an der entsprechenden Stelle bei Sr-Dogge III in der Epiphyse des distalen Ulnaendes.

Die Corticalis der Röhrenknochen zeigt ebenfalls fast normale Verhältnisse; sie ist kompakt und gut verkalkt, nur übersteigen die osteoiden Säume bezüglich ihrer Flächenausdehnung noch etwas die Norm. Die Resorption geht in normaler Weise vor sich. Periostal ist auch hier an denselben Stellen wie bei der Sr-Dogge III



Osteophytengewebe vorhanden, es ist aber noch niedriger und dürftiger als dort und fast völlig verkalkt. Manchmal ist das Osteophytengewebe nur direkt subperiostal verkalkt, so daß osteoides Osteophytengewebe von verkalktem eingeschlossen erscheint. Es ist erwähnenswert, daß an diesen Stellen, wie auch an anderen Stellen des dürftigen anverkalkten Osteophytengewebes Osteoklasten vielfach in nicht unbeträchtlichen Mengen vorhanden sind.

Am Schädeldach, an dem bei Sr-Dogge III die periostale Knochengewebswucherung stellenweise noch eine ganz gewaltige Ausdehnung erreichte, fehlt eine solche bei der Sr-Dogge IV vollkommen, desgleichen am Trochanter major und der Tuberositas tibiae.

Die Diaphysen der Röhrenknochen enthalten Lymphoidmark mit reichlicher Fettinfiltration.

Kalkarmer Hund.

Das Skelett des allein kalkarm ohne Calcium- bzw. Strontiumphosphatzugabe gefütterten Tieres zeigt verhältnismäßig nur geringe Abweichungen von der Norm. Die Intermediärknorpel sind nicht verbreitert. Störungen an den Wachstumsgrenzen sind nicht vorhanden. Die präparatorische Knorpelverkalkung ist überall lückenlos, wenn auch dürftiger als in der Norm. Die Spongiosa der Diaphysenenden und besonders des Knochengewebes der Epiphysenknochenkerne ist lockerer und dürftiger als normal.

Ebenso ist die Corticalis weniger kompakt und besonders markwärts aufgelockert. Osteoides Knochengewebe ist nur in Gestalt osteoider Säume vorhanden, die bezüglich ihrer Flächenausdehnung, aber nicht bezüglich ihrer Breitenausdehnung das physiologische Maß überschreiten. Abnorme Mengen von Osteoklasten sind nicht nachzuweisen.

Kalkhund.

An dem Skelett des kalkarm unter Zugabe von Calciumphosphat gefütterten Tieres sind irgendwelche krankhaften Veränderungen nicht nachzuweisen.

Zusammenfassend ist über die Skelettveränderungen der einzelnen Tiere folgendes zu sagen.

Bei der unter Strontiumphosphatzugabe kalkarm gefütterten Sr-Dogge I des 1. Versuches handelt es sich um eine hochgradige Sklerose des Skeletts, die besonders in der Spongiosa aller Röhrenknochen hervortritt.

Während normalerweise im wachsenden Knochen die Spongiosa, sobald sie eine gewisse Ausdehnung erreicht hat, vom zentralen Markraum aus immer wieder resorbiert wird, ist hier die Resorption der während der Dauer des Versuches durch enchondrales Wachstum neugebildeten Spongiosa fast ganz unterblieben. Infolge dieser fast aufgehobenen Resorption der Spongiosa ist während der Versuchsdauer die beim normalen Längenwachstum unter Resorption der Spongiosa allmählich fortschreitende Umwandlung des jeweilig anstoßenden Teiles der Metaphyse in eigentliche Diaphyse unterblieben; der Schaftteil der Röhrenknochen hat nicht an Länge zugenommen, dagegen zeigen die spongiosahaltigen Diaphysenenden eine größere Ausdehnung als in der Norm.



Neben der Verminderung der Resorption ist es innerhalb der Spongiosa zu einer ganz enorm gesteigerten Apposition von Knochengewebe gekommen, das größtenteils unverkalkt geblieben ist. Die Sklerose der Spongiosa ist nicht in allen Teilen derselben gleichmäßig stark ausgebildet, sondern zeigt in einzelnen, der Wachstumsgrenze parallelen Schichten einen verschiedenen Grad von Dichtigkeit. Ein Blick auf die Tabelle III, in der die dem Tiere an den einzelnen Versuchstagen verfütterten Strontiumdosen angegeben sind, lehrt, daß der Grad der Spongiosasklerose ganz auffallend der Höhe der jeweilig verfütterten Strontiumdosen entspricht. Am stärksten ist die Sklerose in den ältesten Teilen der Spongiosa, die in der ersten Versuchszeit gebildet worden sind, als das Tier noch höhere Strontiumdosen erhielt. Sehr bemerkenswert ist, daß mitten in der Spongiosa aller Röhrenknochen plötzlich die Sklerose aufhört. An die dichte osteoidsklerotische Spongiosa schließt sich eine schmale, locker gebaute Spongiosazone an, deren Spongiosabalken überwiegend verkalkt, aber sehr dürftig erscheinen. Diese schmale, abnorm lockere Spongiosazone entspricht derjenigen Versuchsperiode, in der wegen des schweren Krankheitszustandes das Strontium für einige Tage ausgesetzt und das Tier allein kalkarm gefüttert worden war. Die übrige jüngere und jüngste Spongiosa bis zur Wachstumsgrenze ist weniger sklerotisch. Die Sklerose nimmt von der Wachstumsgrenze ab an Stärke zu und geht dann allmählich in die erwähnte schmale lockere, nicht osteoidsklerotische Zone über.

Abgesehen von der Höhe der Strontiumdosen, die zur Zeit des Entstehens der betreffenden Spongiosaabschnitte verfüttert worden waren, besteht selbstverständlich auch eine gewisse Abhängigkeit des Grades der Sklerose von dem Alter der betreffenden Spongiosateile. In den allerjüngsten Teilen der Spongiosa, wo die Apposition von Knochengewebe erst beginnt, ist die Sklerose am geringsten und nimmt in weiterer Entfernung von der Wachstumsgrenze, entsprechend dem höheren Alter der Spongiosa immer mehr zu. Am stärksten ist sie in den ältesten Teilen der Spongiosa ausgebildet, wo sie einen derartig hohen Grad erreicht, daß die Markräume fast völlig verdrängt sind, und es zu einem fast völligen Abschluß der Spongiosa gegen den Markraum der Diaphyse gekommen ist.

Während beim normalen Wachstum der Röhrenknochen die ältesten Teile der Spongiosa immer wieder resorbiert werden, haben wir hier eine völlige Umkehr des normalen Verhaltens. Gerade in den ältesten Teilen der Spongiosa finden wir eine außerordentlich lebhafte Knochengewebsneubildung, die bis zum Schluß des Versuches angehalten zu haben scheint. Wir finden nämlich an diesen Stellen ein sehr dichtes mehrschichtiges Osteoblastenlager, in dem junges osteoides Knochengewebe noch in der Entstehung begriffen ist.



Was das Verhältnis des kalkhaltigen und des unverkalkten Knochengewebes innerhalb der Spongiosa betrifft, so überwiegt, je dichter die Sklerose ist, um so mehr das unverkalkte Knochengewebe; in den weniger dichten Stellen tritt das osteoide Knochengewebe etwas mehr zurück und in der schmalen porotischen Zone, die der Periode der allein kalkarmen Fütterung entspricht, sind nur relativ geringe osteoide Säume vorhanden. An den am stärksten sklerotischen Teilen besteht der verkalkte Anteil der Spongiosa fast nur aus Einschlüssen eines Gitterwerkes von provisorisch verkalktem Knorpel; an den weniger dichten Abschnitten der Spongiosa, bei denen der unverkalkte Anteil etwas mehr zurücktritt, enthalten die osteoiden Spongiosabalken Einschlüsse von Spangen fertigen, verkalkten Knochengewebes.

Die Schicht des wuchernden und des hypertrophischen Knorpels ist bei allen Röhrenknochen stark verbreitert, an den Knorpelknochengrenzen selbst fehlen aber, abgesehen vom distalen Ende der Ulna nennenswerte Unregelmäßigkeiten vollkommen. Die Knorpelknochengrenze zeigt überall einen gradlinigen Verlauf. Die Knorpelverkalkung ist zwar sehr dürftig, aber fast überall lückenlos, nur am distalen Ende der Ulna ist es zu einem völligen Ausfall der Knorpelverkalkung und rachitisähnlichen Veränderungen an der Wachstumsgrenze gekommen. Auch während der ganzen Versuchsdauer scheint, so weit sich das aus der regelmäßigen Anordnung der ganzen Spongiosa und den Einschlüssen von Spangen provisorisch verkalkten und zum Teil verknöcherten Knorpels schließen läßt, eine nennenswerte Unregelmäßigkeit an den Ossificationsgrenzen nicht bestanden zu haben; unverkalktes Knorpelgewebe fehlt innerhalb der Spongiosa fast vollkommen.

Im Gegensatz zu den Knorpelknochengrenzen an den Diaphysenenden ist an den Wachstumsgrenzen in der Peripherie der Epiphysenknochenkerne die Knorpelverkalkung außerordentlich dürftig und fehlt größtenteils ganz. Die jüngste Spongiosa besteht ähnlich wie bei Rachitis aus metaplastisch in osteoides Knochengewebe übergehenden Knorpelbalken; die ältere Spongiosa verhält sich genau so wie die entsprechenden Abschnitte der Spongiosa der Diaphysenenden; auch in den Epiphysenknochenkernen ist die Sklerose am stärksten in den ältesten Teilen der Spongiosa gegen den Markraum zu entwickelt. Der Markraum der Epiphysen ist abnorm eng, weil wie in den Diaphysenenden der Röhrenknochen die Resorption der Spongiosa fast völlig unterblieben ist.

Auch in der Corticalis der Röhrenknochen finden wir wieder eine Herabsetzung der Resorption und vor allem eine Steigerung der Apposition.

An allen Extremitätenknochen stellt der den Markraum umschließende, gut verkalkte, kompakte Corticalisteil die alte zu Beginn des Versuches vorhanden gewesene Corticalis dar. Der alten verkalkten Corticalis ist



periostwärts ein breites, dichtes Osteophytengewebe aufgelagert, das an den mechanisch besonders beanspruchten Stellen eine ganz außerordentliche Breite erreicht. Es ist das der während der Versuchsdauer neugebildete Corticalisteil, dessen Knochengewebe fast völlig unverkalkt geblieben ist; meist hebt er sich in ziemlich scharfer Grenzlinie von dem alten verkalkten Corticalisteil ab.

Die Resorption des alten verkalkten Corticalisteiles vom Markraum der Diaphyse aus, ist nicht ganz aufgehoben, doch ist sie viel geringer als in der Norm und abgesehen von den noch ganz kompakten, gut verkalkten Teilen ist markwärts statt der Resorptionserscheinungen eine lebhafte Apposition im Gange in Gestalt osteoider, mit Osteoblasten besetzter Säume oder Knochenbälkchen. Auch innerhalb der alten Corticalis selbst hat noch ein Umbau von Knochengewebe stattgefunden, doch ist alles hierbei neugebildete Knochengewebe unverkalkt geblieben.

Der alte verkalkte Corticalisanteil läßt sich nur bis an die Grenze der Metaphysen verfolgen. Das spongiosahaltige während der Versuchsdauer neugebildete Diaphysenende zeigt eine fast völlig unverkalkt gebliebene Corticalis, soweit sich eine solche an den osteoidsklerotischen Stellen der Spongiosa überhaupt noch abgrenzen läßt.

Wir haben also bei der Sr-Dogge I eine ganz abnorme Sklerose des Skeletts. Die Gesamtmenge des Knochengewebes ist gegenüber der Norm sehr stark vermehrt, und zwar weil erstens während der ganzen Dauer des Versuches die Resorption sehr stark gehemmt war und weil zweitens die Apposition enorm gesteigert war. Das während der Versuchsdauer durch Apposition neu gebildete Knochengewebe ist größtenteils unverkalkt geblieben.

Die Skelettveränderungen bei der ebenfalls unter Strontiumphosphatzugabe kalkarm ernährten Sr-Dogge II weichen trotz der gleichen Versuchsanordnung in einer Reihe von Punkten von denen der Sr-Dogge I ab.

Beiden Tieren gemeinsam ist das Vorhandensein von ganz abnormen Mengen osteoiden Knochengewebes, dagegen tritt die Sklerose wenigstens in der Spongiosa der Röhrenknochen gegenüber der Sr-Dogge I sehr stark zurück. Fast an allen Wachstumsgrenzen ist im Gegensatz zu Sr-Dogge I die Zone des wuchernden und des hypertrophischen Knorpels gegenüber der Norm nur sehr wenig verbreitert. Ebenso ist im Gegensatz zu Sr-Dogge I die präparatorische Knorpelverkalkung an den meisten Wachstumsgrenzen sehr dürftig und lückenhaft, wenn auch stärkere rachitisähnliche Unregelmäßigkeiten fehlen.

Was die Spongiosa betrifft, so ist nur an denjenigen Wachstumsgrenzen, an denen die präparatorische Knorpelverkalkung sehr dürftig oder stellenweise lückenhaft ist, eine reichlichere Apposition osteoiden Knochengewebes vorhanden und auch dort nur in den jüngeren und jüngsten

Teilen der Spongiosa. Es sind das die Zonen, die auch makroskopisch schon als osteoidsklerotische Strontiumschichten imponierten. In den älteren Teilen der Spongiosa und in denjenigen Diaphysenenden, an deren Wachstumsgrenzen die präparatorische Knorpelverkalkung besser ausgebildet war, tritt das osteoide Gewebe meist gegenüber dem verkalkten Anteil stark zurück. Die Spongiosa ist überwiegend verkalkt, aber besonders in ihren älteren Teilen sehr locker und an einigen Diaphysenenden geradezu abnorm dürftig. Außerdem reicht an den meisten Röhrenknochen die Spongiosa weniger weit als normal in die Diaphyse hinein.

In den Knochenkernen der Epiphysen ist die Knorpelverkalkung im allgemeinen etwas besser ausgebildet, als bei der Sr-Dogge I. Die Knochengewebsmenge ist sehr viel geringer als bei Sr-Dogge I und gleichzeitig besser verkalkt. In einigen Epiphysenknochenkernen ist die Spongiosa sogar abnorm dürftig, aber überwiegend gut verkalkt. Osteoides Knochengewebe oder unverkalktes, metaplastisch in osteoides Knochengewebe übergehendes Knorpelgewebe ist nur in denjenigen Epiphysenknochenkernen vorhanden, in denen die Knorpelverkalkung lückenhafter ist, doch kommt es auch an diesen Stellen nicht zur Ausbildung derartig breiter osteoidsklerotischer Zonen, wie bei Sr-Dogge I.

Es gilt sowohl für die Spongiosa der Diaphysenenden als auch der Epiphysenknochenkerne, daß das Knochengewebe bezüglich seiner Menge um so geringer und sogar abnorm gering ist, je besser es verkalkt ist. Innerhalb der besser verkalkten Anteile der Spongiosa ist die Resorption keineswegs vermindert, sondern z. T. sogar gesteigert, und auf der anderen Seite erreicht in den mangelhaft verkalkten Teilen der Spongiosa, deren Knochengewebe an Menge zum Teil die Norm noch übertrifft, die Apposition von Knochengewebe bei weitem nicht denselben Grad, wie bei Sr-Dogge I.

Die Corticalis der Röhrenknochen zeigt grob makroskopisch ein ganz ähnliches Verhalten wie bei der Sr-Dogge I. Auch hier ist markwärts ein gut verkalkter Corticalisteil vorhanden, der als Rest der alten zu Beginn des Versuches vorhanden gewesenen Corticalis anzusprechen ist. Periostwärts sitzt diesem verkalten Corticalisteil ein breites, größtenteils unverkalktes Osteophytengewebe auf, das an mechanisch besonders beanspruchten Stellen eine ganz gewaltige Ausdehnung erreicht. Die mikroskopische Untersuchung ergibt, daß der alte, verkalkte Corticalisteil stärker rarefiziert ist als bei der Sr-Dogge I und zum Teil porotisch erscheint. Innerhalb desselben sieht man vermehrte Resorptionserscheinungen in Form von größeren, mit Osteoklasten besetzten Resorptionsräumen. Doch finden sich neben diesen Resorptionserscheinungen innerhalb der alten Corticalis außerordentlich lebhafte Appositionsvorgänge; die Resorptionsräume werden sekundär durch dichte



Massen osteoiden Knochengewebes wieder ausgefüllt, dessen junge Knochenbälkchen dichten Osteoblastenbesatz zeigen. Diese Neubildung von jungem, osteoidem Knochengewebe findet nicht nur innerhalb des verkalkten, durch gesteigerte Resorption porotischen Corticalisteils statt, sondern auch markwärts ist osteoides Gewebe in Gestalt von Säumen oder mehr oder weniger großen Massen osteoiden Knochengewebes vorhanden.

Das periostale, der alten Corticalis aufsitzende, während der Dauer des Versuches neugebildete Knochengewebe erreicht eine ähnliche Breite wie bei Sr-Dogge I, die einzelnen Bälkchen des Knochengewebes sind aber meist dürftiger als bei dieser. Nach den Diaphysenenden zu wird die Corticalis schmaler; sie ist dort lockerer gebaut und, abgesehen von dem distalen Ende der Ulna und den Enden der knöchernen Rippen, überwiegend verkalkt.

In der Corticalis der Sr-Dogge II finden wir also die alte, zu Beginn des Versuches vorhanden gewesene Corticalis infolge einer abnorm gesteigerten Resorption abnorm stark rarefiziert, doch ist neben der gesteigerten Resorption innerhalb der alten verkalkten Corticalis und markwärts von derselben eine abnorm starke Apposition vorhanden. Periostwärts ist die Apposition in ähnlicher Weise gesteigert wie bei Sr-Dogge I, doch ist das Osteophytengewebe meist weniger dicht als bei dieser.

Von ganz besonderem Interesse ist der Umstand, daß wir bei Sr-Dogge II statt der Sklerose der Spongiosa eine Sklerose der Markhöhlen der Röhrenknochen finden, die bei Sr-Dogge I fehlte. Trotzdem bei der Sr-Dogge II außer am Oberschenkel Frakturen oder Infraktionen an anderen Röhrenknochen weder makroskopisch noch mikroskopisch nachzuweisen gewesen waren, ist bei diesem Tier die Markhöhle in den Diaphysen fast aller Röhrenknochen größtenteils durch ein Netzwerk von osteoidem Knochengewebe ausgefüllt, das bis nahe an die Spongiosa der Diaphysenenden heranreicht.

Im Skelett der Sr-Dogge II fehlt im Vergleich zu Sr-Dogge I eine Verlangsamung der Resorption. In verschiedenen Teilen des Skeletts (alte verkalkte Corticalis, Spongiosa der Diaphysenenden und Epiphysenknochenkerne) finden wir im Gegenteil Erscheinungen einer gesteigerten Resorption. Dagegen tritt die Vermehrung der Apposition sehr deutlich hervor, wenn sie auch im Vergleich zu Sr-Dogge I nicht so stark ausgebildet ist. Besonders lebhaft ist sie innerhalb der zum Teil rarefizierten und porotischen alten verkalkten Corticalis und markwärts von derselben; das periostwärts neugebildete Knochengewebe erreicht zwar eine ähnliche Ausdehnung wie bei Sr-Dogge I, ist aber meist weniger dicht als dort, und endlich innerhalb der Spongiosa der Röhrenknochen und der Epiphysenknochenkerne tritt die Appo-



sition sehr stark zurück oder fehlt sogar ganz; dafür findet sich eine ganz auffallende Sklerose der Markhöhlen der Röhrenknochen. Ebenso wie bei Sr-Dogge I ist das während der Versuchsdauer durch Apposition neu gebildete Knochengewebe größtenteils unverkalkt geblieben.

Bei der Sr-Dogge III, die bei gewöhnlicher, nicht kalkarmer Kost mit Strontiumphosphat gefüttert worden war, sind die Abweichungen von der Norm nur gering. Im Gegensatz zu den beiden kalkarm gefütterten Sr-Doggen I und II ist osteoides Knochengewebe nur in minimalen Mengen vorhanden.

An allen Wachstumsgrenzen ist die Schicht des wuchernden und des hypertrophischen Knorpels stärker verbreitert als bei Sr-Dogge II, ohne daß aber derselbe hohe Grad wie bei Sr-Dogge I erreicht wird.

Bei einigen Knochen, speziell an der Ulna und den mittleren Rippen, sind an der Knorpelknochengrenze und in der jüngsten Spongiosa Störungen vorhanden, die nicht sehr erheblicher Art sind, aber deshalb ein besonderes Interesse beanspruchen, weil sie weniger den rachitischen Veränderungen an der Wachstumsgrenze zu vergleichen sind wie bei Sr-Dogge I und II, als vielmehr der Osteochronditis luetica, mit der ich sie aber durchaus nicht identifizieren möchte.

Bei der hier vorliegenden Störung an der Wachstumsgrenze steht nicht wie bei Rachitis die mangelhafte Knorpelverkalkung im Vordergrunde; die Knorpelverkalkung ist zwar an vereinzelten Stellen dürftiger als normal, im übrigen aber überwiegend kräftig, zum Teil sogar abnorm breit und greift, wie bei der Lues hereditaria, in etwas unregelmäßiger Weise höher als normal in den Knorpel hinauf, doch ist die Verkalkung innerhalb der einzelnen Spangen von Knorpelgrundsubstanz vielfach in ihrer Kontinuität unterbrochen. Im Gegensatz zur Rachitis, bei der meist sehr reichliche Mengen von unverkalktem Knorpel- oder Knochengewebe vorhanden sind, fehlt es hier infolge mangelnder Apposition von Knochengewebe, ähnlich wie bei der Lues hereditaria, an organischer, verkalkungsfähiger Grundsubstanz, so daß es ähnlich wie bei dieser zu einem Einbrechen und zu einer Zertrümmerung der jüngsten Spongiosa kommt. Die ganze Störung ist auf die jüngste Spongiosa beschränkt, die übrige Spongiosa verhält sich annähernd normal und ist gut verkalkt, doch übertreffen die osteoiden Säume bezüglich ihrer Flächenausdehnung überall etwas die Norm. Außerdem ist die Spongiosa etwas dichter als normal und reicht etwas weiter als normal in die Diaphyse hinein.

Es ist also in der Spongiosa eine, wenn auch geringe Sklerose vorhanden, die auf eine Verminderung der Resorption und auf eine Steigerung der Apposition zurückzuführen ist.

Osteoidsklerotische Spongiosazonen im Sinne der bei Sr-Dogge I



beschriebenen sind hier nicht vorhanden, vielmehr ist die ganze Spongiosa bis auf geringe osteoide Säume gut verkalkt. Soweit makroskopisch sklerotische Spongiosaschichten an den Diaphysenenden vorhanden zu sein schienen, beruhen sie teils auf einer abnorm dichten und breiten Schicht des provisorisch verkalkten Knorpels, teils auf dem osteoiden Knochengewebe, das die zertrümmerten Spangen von Knorpelgrundsubstanz verlötet, und nur an einigen Wachstumsgrenzen auf dem Vorhandensein einer an osteoider Apposition etwas reicheren Spongiosa.

Die Knochenkerne der Epiphysen zeigen ebenfalls eine geringe Sklerose. Der Markraum der Epiphysenknochenkerne ist etwas enger und das Knochengewebe etwas dichter als der Norm entspricht. Osteoides Knochengewebe ist nur in geringen Mengen vorhanden. Die präparatorische Knorpelverkalkung ist in einigen Epiphysenknochenkernen und auch bei diesen nur stellenweise lückenhaft. Nur an diesen Stellen sind noch etwas reichlichere Mengen osteoiden Knochengewebes vorhanden.

In der Corticalis ist die Verminderung der Resorption und die Steigerung der Apposition besonders an den Rippen deutlich, bei denen die alte, zu Beginn des Versuches vorhanden gewesene verkalkte Corticalis noch ziemlich unverändert bestehen geblieben ist und sogar zum Teil abnorm kompakt erscheint, während ihr periostwärts ein größtenteils unverkalktes Osteophytengewebe aufgelagert ist. An den Extremitätenknochen ist die Corticalis, besonders in ihren schmalen Teilen, sehr kompakt und gut verkalkt. Osteoides Knochengewebe fehlt meist ganz. In den breiteren Teilen ist die Corticalis markwärts etwas aufgelockert; dort ist etwas mehr osteoides Knochengewebe vorhanden, als der Norm entsprechen würde, aber nur in Gestalt schmaler Säume, die nur bezüglich ihrer Flächenausdehnung das physiologische Maß übertreffen. Außerdem ist an den breiteren Stellen der Corticalis periostwärts ein meist nur dürftig entwickeltes, aber zum Teil anverkalktes Osteophytengewebe vorhanden, das nur an vereinzelten Stellen, die mechanisch besonders stark in Anspruch genommen sind, eine größere Ausdehnung erreicht.

Im Skelett der Sr-Dogge III ist also noch ein schwacher Grad von Sklerose nachzuweisen, die auf eine geringe Vermehrung der Apposition und eine geringe Herabsetzung der Resorption zurückzuführen ist. Das Knochengewebe ist überwiegend gut verkalkt.

Bei der Sr-Dogge IV, die ebenso wie die Sr-Dogge III, nur noch unter besonderer Zugabe von Kalk gefüttert worden war, verhält sich das Skelett fast völlig normal.

Sowohl in der Spongiosa als auch in der Corticalis ist osteoides Gewebe nur in normalen Mengen vorhanden. Die Corticalis ist normal



breit und kompakt, ebenso ist die Spongiosa von normaler Dichte und Ausdehnung. Die einzigen Abweichungen gegenüber der Norm bestehen darin, daß an den mechanisch besonders beanspruchten Stellen der Corticalis periostal ein niedriges, dürftiges, überwiegend verkalktes Osteophytengewebe aufsitzt, und daß in einigen Epiphysenknochenkernen an vereinzelten Stellen, an denen die präparatorische Knochenverkalkung etwas defekt ist, sich osteoides Gewebe, aber meist in nur sehr geringer Menge, findet. Die Schicht des wuchernden und des hypertrophischen Knorpels ist von ungefähr normaler Breite; an der Wachstumsgrenze selbst sind Störungen, wie sie bei der Sr-Dogge III geschildert wurden, nur an einigen Knorpelknochengrenzen andeutungsweise vorhanden.

Erscheinungen einer verminderten Resorption und einer gesteigerten Apposition sind hier nicht mehr deutlich nachzuweisen.

Was die Kontrolltiere betrifft, so zeigt der unter Calciumphosphatzugabe kalkarm gefütterte Hund des I. Versuches ein ganz normales Verhalten.

Bei dem ohne jede sonstige Zugabe allein kalkarm ernährten Tiere des I. Versuches ist eine Porose nur geringen Grades vorhanden, die besonders in der Spongiosa der Röhrenknochen und der Epiphysenknochenkerne hervortritt. In der Corticalis ist meist nur markwärts eine stärkere Auflockerung vorhanden. Die osteoiden Säume übersteigen nur bezüglich ihrer Flächenausdehnung etwas die Norm. Eine Verbreiterung der Knorpelwucherungsschicht, oder Unregelmäßigkeiten an der Wachstumsgrenze selbst fehlen.

Vergleichen wir die bei den einzelnen Versuchstieren erhaltenen Resultate, so ergibt sich folgendes.

Zunächst die Kontrolltiere.

Bei dem kalkarm unter Calciumphosphatzugabe ernährten Tier des I. Versuches (Kalkhund) verhielt sich das Skelett völlig normal, es müssen also die neben der kalkarmen Kost mit dem Calciumphosphat zugeführten Mengen von Kalk ausreichend gewesen sein, den Kalkbedarf des Tieres vollständig zu decken.

Das Skelett der ohne irgendwelche Zugabe allein kalkarm gefütterten Dogge des I. Versuches (kalkarmer Hund) zeigte auffallenderweise nur geringe Abweichungen von der Norm.

Klinisch hatten die Ausfallserscheinungen schon ziemlich früh eingesetzt, hatten dann aber während der ganzen Versuchsdauer nicht erheblich an Intensität zugenommen, so daß der Versuch schließlich nach 97 Tagen abgebrochen wurde.

Pathologisch-anatomisch konnte bei dem Tier zwar eine Osteoporose nachgewiesen werden, doch erreicht sie bei weitem nicht denselben hohen Grad, wie sie nach den übereinstimmenden Untersuchungen anderer Autoren nach kalkarmer Fütterung regelmäßig auftritt.

Auch chemisch[1]) konnte bei dem kalkarmen Hund eine, wenn auch nicht sehr erhebliche Verarmung des Skeletts an Kalksalzen nachgewiesen werden.

Die geringe Ausbildung der Osteoporose bei dem allein kalkarm gefütterten Tier beruht darauf, daß es, wie sich nachträglich herausstellte, Gelegenheit gehabt hat, sich unerlaubterweise noch etwas Kalk zu verschaffen.

Der Ausfall dieses Kontrolltieres ist für unseren Versuch insofern von nicht sehr erheblicher Bedeutung, als wir gerade über die infolge kalkarmer Nahrung am Skelett wachsender Tiere auftretenden Skelettveränderungen sehr gut unterrichtet sind.

Wie besonders aus den Untersuchungen von Voit[2]), Korsakov[3]), Miwa und Stoeltzner[4]), Götting[5]), Dibbelt[6]), Schmorl[7]) und neuerdings auch von Oehme[8]) hervorgeht, tritt, wenn man junge, schnell wachsende Tiere kalkarm füttert, eine Knochenerkrankung auf, die klinisch und grob anatomisch eine große Ähnlichkeit mit der menschlichen Rachitis zeigt.

Die genauere pathologisch-anatomische Untersuchung lehrt aber, wie zuerst von Stoeltzner hervorgehoben wurde, daß im Vordergrunde des Krankheitsbildes eine hochgradige Osteoporose steht.

Bei unzureichender Kalkzufuhr wird nicht Knochengewebe, das wegen des Kalkmangels unverkalkt bleiben müßte, in denselben Mengen gebildet wie bei kalkreicher Nahrung, sondern es tritt eine weit-

---

[1]) Helene Stoeltzner, Über den Einfluß von Strontiumverfütterung auf die chemische Zusammensetzung des wachsenden Knochens. Biochem. Zeitschr. **12**. 1908.

[2]) E. Voit, Über die Bedeutung des Kalkes für den tierischen Organismus. Zeitschr. f. Biol. **16**. 1880.

[3]) N. Korsakov, Sur la reproduction artificielle du rachitisme chez quelques animaux. Intern. Zool. Kongreß, Moskau 1892.

[4]) Miwa und W. Stoeltzner, Über die bei jungen Hunden durch kalkarme Fütterung entstehende Knochenerkrankung. Ziegl. Beiträge z. Pathol. und pathol. Anat. **24**. 1898.

[5]) H. Götting, Über die bei jungen Tieren durch kalkarme Ernährung und Oxalsäurefütterung entstehenden Knochenveränderungen. Virchows Archiv **197**. 1909.

[6]) W. Dibbelt, Die Pathogenese der Rachitis, Abschn. II. Arbeiten a. d. pathol. Inst. zu Tübingen **7**. 1909.

[7]) G. Schmorl, Die pathologische Anatomie der rachitischen Knochenerkrankung. Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilk. **4**. 1909.

[8]) K. Oehme, Über den Einfluß von Strontiumphosphat auf das Knochenwachstum bei kalkarmer Kost. Ziegl. Beitr. **49**. 1910.

gehende Anpassung des Knochenwachstums an die zu geringe Kalkzufuhr ein, derart, daß bei ungenügender Kalkzufuhr ein immer lockererer Knochen gebildet wird, dessen Knochengewebe an Menge gegenüber der Norm so stark vermindert ist, daß es mit den geringen noch zur Verfügung stehenden Kalkmengen noch verkalkt werden kann. An mechanisch besonders beanspruchten Stellen kann es zur Ausbildung von periostalem Osteophytengewebe kommen; außerdem treten infolge des Kalkmangels Defekte in der Knorpelverkalkung und rachitisähnliche Störungen an den enchondralen Wachstumsgrenzen auf. Endlich kann es, wenn die Osteoporose einen sehr hohen Grad erreicht, auch zu Infraktionen oder Frakturen kommen. Es fehlt aber das Hauptkennzeichen der menschlichen Rachitis, nämlich die abnormen Mengen osteoiden Knochengewebes, so daß die infolge kalkarmer Fütterung auftretende Knochenerkrankung mit der menschlichen Rachitis nicht identifiziert werden darf.

Charakterisiert ist diese Knochenerkrankung vielmehr in erster Linie durch die hochgradige Osteoporose. Wegen der verschiedenen rachitisähnlichen Veränderungen, die aber nur eine sekundäre Rolle spielen, bezeichnet man die durch Kalkmangel in der Nahrung hervorgerufene Knochenerkrankung mit Stoeltzner am besten als pseudorachitische Osteoporose.

Bereits Korsakov hatte gelegentlich seiner Fütterungsversuche mit kalkarmer Nahrung darauf aufmerksam gemacht, daß der Grad der Kompaktheit der Knochen abhängig ist von der Menge des mit der Nahrung zugeführten Kalkes. Erst von Stoeltzner wurde auf Grund eines Fütterungsversuches mit kalkarmer Nahrung die Theorie von der Selbststeuerung des Knochenwachstums in bezug auf das jeweilige Kalkangebot in der Nahrung aufgestellt.

Das Zustandekommen dieser Anpassung des Knochenwachstums an den jeweiligen Kalkgehalt der Nahrung stellte sich Stoeltzner auf Grund seines Versuches folgendermaßen vor. Bei dem Stoeltznerschen Versuchstier waren trotz der hochgradigen Osteoporose stärkere Resorptionserscheinungen nicht mehr im Gange. Stoeltzner versuchte deshalb, die Porose und das Fehlen abnormer Mengen osteoiden Knochengewebes dadurch zu erklären, daß er annahm, daß bei Kalkmangel das osteogene Gewebe seine Tätigkeit einschränkt und nur so viel Knochengewebe neu bildet, als mit den geringen, noch zur Verfügung stehenden Kalkmengen verkalkt werden kann; es sollte das Calcium einen spezifischen Wachstumsreiz auf das osteogene Gewebe ausüben und dementsprechend bei Kalkmangel weniger, bei kalkreicher Nahrung mehr Knochengewebe gebildet werden.

Hiernach würde dem Calcium außer der Fähigkeit den Knochen in Form unlöslicher Salze zu imprägnieren, noch eine zweite Bedeutung

für das Knochenwachstum[1]) dadurch zukommen, daß es einen spezifischen Reiz auf das osteogene Gewebe ausübt, derart, daß immer nur dem jeweiligen Kalkangebot entsprechende Knochengewebsmengen gebildet werden.

Die nach Stoeltzner[2]) von Götting[2]) [Aron und Sebauer[3])], Dibbelt[2]), Schmorl[2]) und neuerdings auch von Oehme[2]) angestellten Versuche über den Einfluß der kalkarmen Nahrung auf das Skelett wachsender Tiere haben die Stoeltznersche Anschauung von der Selbststeuerung des Knochenwachstums in bezug auf das jeweilige Kalkangebot insofern bestätigt, als jedesmal als Folge des zu geringen Kalkangebotes eine hochgradige Osteoporose auftrat, bei der abnorme Mengen osteoiden Knochengewebes nicht vorhanden waren. Götting spricht sogar bezüglich des Zustandekommens der Osteoporose bei kalkarmer Fütterung ähnlich wie Stoeltzner von einem Regulationsvorgang. Dagegen kommt nach den neueren Untersuchungen im Gegensatz zu der Stoeltznerschen Anschauung, nach der bei Kalkmangel das osteogene Gewebe seine Tätigkeit einschränken und weniger Knochengewebe bilden soll, die Anpassung an das geringere Kalkangebot, d. h. die Osteoporose, dadurch zustande, daß durch eine hochgradig gesteigerte lacunäre Arrosion altes verkalktes Knochengewebe abnorm stark eingeschmolzen wird, während gleichzeitig eine lebhafte Knochengewebsneubildung stattfindet. Es handelt sich um eine überstürzte Resorption und lebhafte Apposition [Schmorl[4])] zu dem Zweck einen immer porotischeren Knochen zu schaffen, dessen geringere Knochengewebsmenge durch die geringen, mit der Nahrung noch zugeführten und durch die bei der vermehrten Resorption alten Knochengewebes frei werdenden Kalkmengen noch eben verkalkt werden kann. Bei dem Miwa-Stoeltznerschen Versuchstier war eine gesteigerte Resorption nicht mehr nachzuweisen, da es sich bereits im Stadium der Reparation befand.

Wenn wir uns auch das Zustandekommen der Osteoporose jetzt etwas anders vorstellen müssen, als dies Stoeltzner auf Grund seines Versuches tun mußte, so besteht die Stoeltznersche Anschauung von der Selbststeuerung des Knochenwachstums in bezug auf das jeweilige Kalkangebot und die Theorie von der zweifachen Bedeutung des Calciums für das Knochenwachstum auch jetzt noch völlig zu Recht.

Wenden wir uns jetzt den eigentlichen Versuchstieren der vorliegen-

[1]) W. Stoeltzner, Die zweifache Bedeutung des Calciums für das Knochenwachstum. Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. 122. 1908.

[2]) l. c.

[3]) H. Aron u. R. Sebauer, Untersuchungen über die Bedeutung der Kalksalze für den wachsenden Organismus. Biochem. Zeitschr. 12. 1908.

[4]) l. c.



den Publikation, den 4 bei verschiedenem Kalkgehalt der Nahrung mit Strontiumphosphat gefütterten Doggen zu.

Von diesen haben die aus dem gleichen Wurf stammenden Sr-Doggen II—IV des zweiten Versuches immer genau die gleichen Strontiumdosen erhalten (Tabelle V), die Sr-Dogge II bei kalkarmer Nahrung, die Sr-Dogge III bei gewöhnlicher gemischter Kost und die Sr-Dogge IV bei gewöhnlicher gemischter Kost und einer Extrazugabe von Calciumphosphat.

Die kalkarm gefütterte Sr-Dogge I des ersten Versuches hatte bei gleicher Dauer des Versuches etwas weniger, aber doch ungefähr dieselben Mengen Strontium erhalten, wie die 3 Sr-Doggen des II. Versuches (vgl. Tabelle III und V).

Die 4 Tiere sind also sehr gut vergleichbar, zumal die Sr-Dogge I des I. Versuches, wenn auch nicht aus dem gleichen Wurf, so doch von derselben Mutter stammte, wie die Sr-Doggen II—IV und zu Beginn des Versuches genau gleichaltrig war.

Wie soeben ausgeführt, wird bei Kalkmangel in der Nahrung nicht ein Knochen von normaler Kompaktheit gebildet, dessen Knochengewebe infolge des geringen Kalkangebotes unverkalkt bleiben müßte, sondern es kommt infolge der Selbststeuerung des Knochenwachstums in bezug auf das jeweilige Kalkangebot zu der Bildung eines immer porotischeren Knochens, dessen Knochengewebe mit den geringen noch zur Verfügung stehenden Kalkmengen immer noch verkalkt werden kann.

Wenn nun der in der Nahrung fehlende Kalk durch das ihm nächststehende Element, das Strontium, ersetzt wird, wie dies bei den beiden kalkarm gefütterten Sr-Doggen I und II geschehen ist, so entsteht nicht eine Osteoporose, sondern im Gegenteil eine Osteosklerose.

Bei allein kalkarmer Nahrung fehlt eine Sklerose der Spongiosa. Die Spongiosaspangen sind dürftig, aber gut verkalkt; erst wenn es infolge hochgradigen Kalkmangels zu einem Ausfall der präparatorischen Knorpelverkalkung kommt, treten an den Wachstumsgrenzen rachitisähnliche Veränderungen auf. Die Markgefäße dringen unregelmäßig in den unverkalkten Knorpel ein, der teilweise unverändert bestehen bleibt, teilweise metaplastisch in osteoides Knochengewebe übergeht.

Bei der Sr-Dogge I ist es nicht wie bei allein kalkarmer Nahrung zur Ausbildung einer porotischen Spongiosa gekommen, sondern im Gegenteil zu einer hochgradigen Sklerose, und zwar erstens, weil infolge der starken Verlangsamung der Resorption fast die ganze, während des Versuches neugebildete Spongiosa stehen geblieben ist und weil zweitens innerhalb dieser mangelhaft resorbierten Spongiosa eine vermehrte Knochengewebsneubildung erfolgt ist. Infolge des Kalkmangels ist der verkalkte Anteil der Spongiosabalken nur gering und meist nur auf den zentralen Teil beschränkt.



Es kommt also bei der Substitution des Calciums in der Nahrung durch Strontium trotz des Kalkmangels zur Ausbildung einer Spongiosa, deren Knochengewebe an Menge gegenüber der porotischen Spongiosa bei allein kalkarmer Nahrung, ähnlich wie bei kalkreicher Nahrung und sogar weit darüber hinaus, vermehrt ist. Diese Vermehrung des Knochengewebes kann durch die Verlangsamung der Resorption allein nicht zustande kommen, es hat vielmehr außerdem eine derartige Knochengewebsneubildung stattgefunden, daß stellenweise die Markräume fast ganz verdrängt sind.

Am stärksten ist die Sklerose in den ältesten Teilen der Spongiosa ausgebildet, wo sie begonnen hat, am geringsten in der jüngsten Spongiosa, wo die Breite des apponierten Knochengewebes, entsprechend dem jüngeren Alter dieser Spongiosaabschnitte, noch nicht denselben Grad erreicht hat, wie in den älteren Teilen derselben.

Abgesehen von dem Alter der einzelnen Spongiosaabschnitte ist aber, wie bereits oben erwähnt, die Dichte der Spongiosa noch ganz evident abhängig von der Höhe der Strontiumdosen, die zur Zeit als die betreffenden Spongiosaabschnitte entstanden sind, verfüttert worden waren. Die Sklerose der Spongiosa nimmt nämlich nicht in ganz gleichmäßiger Weise von der Wachstumsgrenze ab an Dichte zu, sondern zeigt in parallel der Wachstumsgrenze verlaufenden Zonen einen verschiedenen Dichtigkeitsgrad, was sich dadurch erklärt, daß das Versuchstier in den einzelnen Versuchsperioden verschieden hohe Strontiumdosen erhalten hat. Der stärkste Grad der Sklerose entspricht den Versuchsperioden, in denen die höchsten Strontiumdosen gegeben worden waren, und umgekehrt; der kurzen Periode der allein kalkarmen Fütterung ohne Strontiumzugabe entspricht die schmale, lockere Spongiosazone.

Wenn es innerhalb der Spongiosa zu einer vermehrten Apposition von Knochengewebe kommt, die bezüglich des Grades ihrer Entwicklung direkt abhängig ist von der Höhe der verfütterten Strontiumdosis, so kann dies nicht anders gedeutet werden, als daß das Strontium einen formativen Reiz auf das osteogene Gewebe ausübt. Dieser formative Reiz des Strontiums ist direkt proportional der Höhe der verfütterten Strontiumdosis und hört sofort mit dem Aussetzen der Strontiumfütterung auf.

Durch mechanische Momente, von denen wohl hier nur die statischen in Frage kämen, kann die eigentümliche Schichtung und verschiedene Dichte der Spongiosa unmöglich erklärt werden.

Zu einem völligen Ausfall der präparatorischen Knorpelverkalkung ist es trotz der kalkarmen Nahrung während der ganzen Versuchsdauer bei der Sr-Dogge I nicht gekommen, wohl deshalb nicht, weil das durch Apposition neugebildete Knochengewebe fast völlig unverkalkt geblieben

ist, und der noch zur Verfügung stehende Kalk, sowohl die geringen, mit der Nahrung noch zugeführten, als auch die bei der nicht ganz aufgehobenen Resorption des alten verkalkten Knochengewebes noch freiwerdenden Kalkmengen für die präparatorische Verkalkung des Knorpels verwendet worden ist. Infolgedessen ist die Knorpelverkalkung meist lückenlos, wenn sie auch fast überall gegenüber der Norm sehr dürftig ist. Zu einem völligen Ausfall der präparatorischen Knorpelverkalkung ist es nur am distalen Ende der Ulna, und auch dort erst in der allerletzten Zeit des Versuches und außerdem zum Teil noch in den jüngsten Abschnitten der Epiphysenknochenkerne gekommen. An diesen Stellen hat sich ähnlich wie bei allein kalkarmer Nahrung infolge des Kalkmangels eine rachitisähnliche Störung an der Wachstumsgrenze entwickelt, die für die Strontiumsklerose der Spongiosa keineswegs charakteristisch ist.

Auch in der Corticalis ist es nicht wie bei allein kalkarmer Fütterung zu einer Osteoporose gekommen, sondern die Resorption der alten Corticalis ist im Gegenteil verlangsamt, wenn auch nicht aufgehoben. Dort, wo innerhalb der alten, verkalkten Corticalis noch ein lebhafterer Umbau stattgefunden hat, ist eine reichliche Knochengewebsneubildung erfolgt, so daß die alte Corticalis auch hier kompakt erscheint.

Periostal ist eine ganz abnorm starke Knochengewebswucherung vor sich gegangen, deren Knochengewebe größtenteils ganz unverkalkt geblieben ist. An denjenigen Stellen, an denen die Knochen durch den Zug der Muskeln, Sehnen oder Fascien, oder sonst mechanisch besonders beansprucht werden, erreicht diese periostale Knochenwucherung einen außerordentlich hohen Grad. Es ist dies leicht verständlich, da hier zu dem formativen Reiz des Strontiums auf das osteogene Gewebe noch der mechanische Reiz hinzukommt, der gleichfalls von großem Einfluß auf die Knochengewebsneubildung ist. Da das bei kalkarmer Nahrung unter dem Einfluß des Strontiums neugebildete Knochengewebe zum größten Teil unverkalkt bleibt, muß der mechanische Reiz um so stärker zur Geltung kommen, weil er ein weiches, weniger widerstandsfähiges Knochengewebe trifft. Bei allein kalkarmer Nahrung kann es an denselben Stellen der gleichfalls weniger widerstandsfähigen porotischen Knochen ebenfalls zu einer periostalen Osteophytenbildung kommen, doch erreicht sie bei weitem nicht denselben Grad, wie hier bei der Strontiumsklerose.

Daß es nicht wie bei allein kalkarmer Nahrung zu einer Verringerung der Knochengewebsmenge kommt, sondern daß trotz des Kalkmangels auch an den mechanisch nicht besonders beanspruchten Stellen bei Strontiumzugabe eine Corticalis gebildet wird, deren Knochengewebe an Menge die Norm meist noch übertrifft, kann nur auf die Wirkung des Strontiums, und zwar außer auf eine Verlangsamung der Resorption,

auf einen Reiz des Strontiums auf das osteogene Gewebe zurückgeführt werden.

Bei der Substitution des Calciums in der Nahrung durch Strontium wird also ein Knochengewebe gebildet, das gegenüber der Porose bei allein kalkarmer Nahrung in ähnlicher Weise wie bei kalkreicher Nahrung, und sogar darüber hinaus, vermehrt ist. Man kann deshalb, wie dies Stoeltzner[1]) auf Grund meiner Strontiumfütterungsversuche bereits ausgesprochen hat, sagen, daß das Strontium imstande ist, das Calcium in seiner einen Funktion, nämlich bezüglich seines Einflusses auf die Menge des zu produzierenden Knochengewebes, in gewisser Weise zu vertreten.

Fast das gesamte während der Versuchsdauer neu apponierte Knochengewebe ist weich, osteoid geblieben. Daß es nicht verkalken konnte, erklärt sich dadurch, daß erstens mit der Nahrung zu geringe Kalkmengen zugeführt wurden; außerdem ist der Organismus infolge der bei der Strontiumsklerose stark verlangsamten Resorption nicht imstande wie bei allein kalkarmer Fütterung, die eine abnorm gesteigerte Einschmelzung verkalkten Knochengewebes zur Folge hat, die zur Verkalkung des neugebildeten Knochengewebes notwendigen Kalkmengen seinem eigenen Skelett zu entnehmen. Und endlich erfährt die Kalkarmut der Nahrung noch dadurch eine Steigerung, daß durch die unter der Wirkung des Strontiums erfolgende enorme Vermehrung der Knochengewebsmenge ein relativer Kalkmangel bedingt wird.

Der Umstand, daß trotz der Substitution des fehlenden Kalkes durch Strontium so große Mengen von Knochengewebe osteoid geblieben sind, beweist jedenfalls, daß das Strontium sicher nur in sehr geringem Maße imstande ist, das Knochengewebe in Form unlöslicher Salze zu imprägnieren; diese zweite Funktion des Calciums kommt dem Strontium also nur in sehr unvollkommener Weise zu.

Auffallenderweise weicht trotz der gleichen Versuchsanordnung das Krankheitsbild, das die Knochen der Sr-Dogge II darbieten, in manchen Punkten von dem bei der Sr-Dogge I geschilderten ab. Die Unterschiede in den Skelettveränderungen beider Tiere werden verständlich, wenn wir berücksichtigen, daß für die Pathogenese derselben zwei Faktoren in Frage kommen, einmal die Kalkarmut der Nahrung und zweitens die Zufütterung des Strontiums.

Bei der Sr-Dogge I ist es trotz der Kalkarmut der Nahrung nicht zu einer Porose, sondern zu einer Sklerose gekommen, weil die Wirkung des Strontiums, bestehend in einer vermehrten Apposition und einer Verlangsamung der Resorption, den anderen Faktor, die eine Osteoporose bedingende Kalkarmut der Nahrung bei weitem übertraf. Bei der

[1]) l. c.

Sr-Dogge II dagegen ist dies nicht in demselben Maße der Fall gewesen; hier sind beide Faktoren nebeneinander zur Geltung gekommen, wir finden im Skelett der Sr-Dogge II als Folge der kalkarmen Fütterung Erscheinungen der Osteoporose und daneben als Folge der Strontiumfütterung Anzeichen einer Osteosklerose, die aber geringer ausgebildet ist als bei Sr-Dogge I.

Die Sr-Dogge I hatte nur in den ersten Tagen des Versuches Strontium in solchen Mengen erhalten, die ausreichend erschienen, den in der Nahrung fehlenden Kalk ungefähr zu ersetzen. Es stellten sich aber sofort derartig erhebliche Krankheitserscheinungen ein, daß eine längere Fortsetzung des Versuches in Frage gestellt wurde. Da bei allein kalkarmer Nahrung die Krankheitserscheinungen meist viel langsamer und nicht mit derselben Stärke einsetzen, mußte diese Überstürzung der Erkrankung auf die Zufütterung des Strontiums bezogen werden. Aus diesem Grunde waren für den Rest des Versuches geringere Strontiumdosen verfüttert worden. Wie nachträglich die Sektion ergab, war die Schwere des Krankheitsbildes tatsächlich auf die unter der Strontiumwirkung sich entwickelnde Sklerose, speziell auf die sehr schmerzhaften periostalen Wucherungen zu beziehen.

Im zweiten Versuche war nach den in dem ersten Versuche bei der Sr-Dogge I gemachten Erfahrungen bei der Sr-Dogge II gleich mit niedrigeren Strontiumdosen begonnen worden; erst allmählich wurde mit der Strontiumdosis gestiegen. Als dann aber erheblichere Krankheitserscheinungen auftraten, wurden diese, wie bei Sr-Dogge I, auf die durch das Strontium verursachte Sklerose bezogen und deshalb die Strontiumdosis wieder vermindert. Wie später die Sektion ergab, beruhten diese Krankheitserscheinungen sicher zum Teil auch auf der gleichzeitig bestehenden Osteoporose. Es ist wahrscheinlich, daß dieses Tier Strontium in den Mengen, die ausreichend gewesen wären, den in der Nahrung fehlenden Kalk vollständig zu ersetzen, auch vertragen haben würde. Es würde dann wohl zu demselben Grade der Sklerose gekommen sein, wie bei der Sr-Dogge I, bei den niederen Dosen.

Daß bei der Sr-Dogge II noch Anzeichen einer Osteoporose sich finden, während gleichzeitig die Sklerose geringer ist, als bei Sr-Dogge I, beruht offenbar darauf, daß bei der Sr-Dogge II, die bei gleicher Versuchsdauer Strontium fast in denselben Mengen erhalten hatte, wie Sr-Dogge I, das osteogene Gewebe auf dieselben Strontiumdosen weniger stark reagiert hat. Es scheint also das osteogene Gewebe gegenüber der Reizwirkung des Strontiums individuell verschieden stark empfindlich zu sein.

Infolge der geringeren Strontiumwirkung tritt in der Spongiosa der Röhrenknochen im Gegensatz zur Sr-Dogge I die Sklerose sehr stark zurück und ist nur an einigen Diaphysenenden deutlich ausgebildet, während andere ähnlich wie bei allein kalkarmer Nahrung porotisch sind.

Was die Corticalis betrifft, so fehlt innerhalb der alten, zu Beginn des Versuches vorhanden gewesenen Corticalis die Verlangsamung der Resorption, die wir dort bei Sr-Dogge I als Folge der Strontiumwirkung auftreten sahen; es ist vielmehr als Folge der kalkarmen Nahrung stellenweise sogar zu einer vermehrten Einschmelzung der alten Corticalis, zu einer Osteoporose, gekommen. Aber gerade innerhalb der

durch gesteigerte lacunäre Arrosion geschaffenen Resorptionsräume ist sekundär eine äußerst lebhafte Neubildung von jungem osteoidem Knochengewebe erfolgt, das zum Teil in dichten Herden den durch vermehrte Einschmelzung von Knochengewebe entstandenen Verlust an verkalktem Knochengewebe wieder ergänzt. Auch markwärts findet um die dort stärker aufgelockerten Teile der alten Corticalis eine lebhafte Apposition statt.

Mechanische Momente, von denen hier wohl nur die statischen in Frage kommen können, haben diese Knochengewebsneubildung innerhalb der porotischen Corticalis sicher nicht hervorgerufen, da bei allein kalkarmer Nahrung, bei der ebenfalls eine Porose besteht, die statischen Verhältnisse also auch ganz ähnlich liegen werden, eine solche sekundäre Ausfüllung der abnormen Resorptionsräume unterbleibt. Diese kann vielmehr wieder nur auf einen formativen Reiz des Strontiums auf das osteogene Gewebe und zwar auf das Endost zurückgeführt werden. Gerade innerhalb der porotischen alten Corticalis, wo infolge der durch die kalkarme Nahrung bedingten gesteigerten Resorption die eine Komponente der Strontiumwirkung, die Verlangsamung der Resorption nicht zur Geltung kommt, tritt die zweite Komponente, die Reizwirkung des Strontiums auf das osteogene Gewebe, besonders klar und deutlich hervor.

Als Folge desselben formativen Reizes diesmal auf das Periost ist auch die starke periostale Knochengewebsneubildung aufzufassen, die aber infolge der geringeren Strontiumwirkung weniger dicht ist, als bei der Sr-Dogge I.

Im Gegensatz zu der Sr-Dogge I sind die Knochen von Sr-Dogge II infolge der teilweisen Porose der alten verkalkten Corticalis und der geringeren Dichte des Osteophytengewebes brüchig, so daß es am rechten Oberschenkel sogar zu einer Spontanfraktur gekommen ist, während bei der Sr-Dogge I infolge der geringen Resorption des alten Knochens und vor allem infolge der stärkeren Neubildung von kalklosem Knochengewebe die Knochen mehr biegsam als brüchig waren, so daß es, wenigstens an den Extremitätenknochen, wohl zu Verbiegungen, aber nicht zu Spontanfrakturen gekommen ist.

Abweichend von der Sr-Dogge I ist es bei diesem Tier in der Diaphyse der meisten Extremitätenknochen zu einer Ausfüllung der Markhöhle durch ein netzartiges weiches Knochengewebe gekommen. Als Callusgewebe kann diese Knochengewebswucherung nicht aufgefaßt werden, da außer am rechten Oberschenkel an allen übrigen Extremitätenknochen Frakturen und auch Infraktionen fehlten. Von anderen mechanischen Momenten kämen nur noch die statischen in Frage, die aber hier, wie schon gesagt, ganz ähnlich liegen müssen, wie bei der Osteoporose infolge allein kalkarmer Nahrung, bei der eine solche Knochen-



wucherung im Markraum der Röhrenknochen fehlt. Es kann sich hier wieder nur um einen formativen Reiz des Strontiums auf das osteogene Gewebe, und zwar auf das Knochenmark, speziell den bindegewebigen Anteil desselben, handeln.

Bei der Sr-Dogge II liegt also nicht eine prinzipiell andersartige Knochenerkrankung vor, sondern es handelt sich nur um eine geringere Strontiumwirkung, so daß der zweite für die Pathogenese der Strontiumsklerose in Frage kommende Faktor, die Kalkarmut der Nahrung, in einzelnen Teilen des Skeletts als Osteoporose noch zur Geltung kommt; wo im Skelett der Sr-Dogge II eine Strontiumwirkung zum Ausdruck kommt, macht sie sich in derselben Richtung geltend, wie bei Sr-Dogge I. Aus demselben Grunde wie bei dieser bleibt auch bei Sr-Dogge II das während der Versuchsdauer neugebildete Knochengewebe größtenteils unverkalkt.

Da nun bei kalkarmer Nahrung unter dem Einfluß der Strontiumzufütterung ein abnorm sklerotischer Knochen gebildet wird, bei dem die abnormen Mengen von Knochengewebe nur wegen der ungenügenden Kalkzufuhr unverkalkt bleiben, so war es von größtem Interesse und vor allem praktisch wichtig zu untersuchen, ob bei gleichzeitiger Zufuhr von Kalk ebenfalls eine Sklerose entsteht, deren Knochengewebe aber verkalkt ist. Zu diesem Zweck waren der Sr-Dogge III und der Sr-Dogge IV genau dieselben Mengen von Strontium verfüttert worden wie bei der kalkarm gefütterten Sr-Dogge II, die auch fast dieselben gewesen sind wie bei Sr-Dogge I, aber nicht bei kalkarmer Nahrung, sondern bei gewöhnlicher gemischter Kost, bzw. bei derselben Kost und besonderer Zugabe von Kalk.

Es ergab sich nun, daß, je mehr Calcium im Verhältnis zum Strontium mit der Nahrung zugeführt wird, um so mehr auch die sklerosierende Wirkung des Strontiums zurücktritt.

Bei der Sr-Dogge III sind noch Anzeichen einer verminderten Resorption und einer vermehrten Apposition nachzuweisen. Die Verringerung der Resorption ist ersichtlich aus der etwas größeren Dichte und Ausdehnung der Spongiosa, zum Teil auch aus einer mangelhafteren Resorption der alten Corticalis. Die Vermehrung der Apposition ist erkennbar an der größeren Flächenausdehnung der physiologischen osteoiden Säume, sowohl innerhalb der Spongiosa als auch innerhalb der Corticalis, und der Vermehrung des periostalen Knochengewebes, das hier stellenweise wie z. B. am Schädeldach fast dieselbe Ausdehnung erreichen kann wie bei der Sr-Dogge I, im allgemeinen aber geringer ausgebildet ist.

Im Gegensatz zu Sr-Dogge I und II zeigt das Osteophytengewebe aber eine Anverkalkung, die beweist, daß das bei Strontiumfütterungen entstehende osteoide Knochengewebe kalkaufnahmefähig ist und bei



Sr-Dogge I und II nur wegen der zu geringen Kalkzufuhr unverkalkt geblieben ist. Das Skelett der Sr-Dogge IV, die dieselben Strontiumdosen, aber bei besonders kalkreicher Nahrung erhalten hatte, zeigt ein schon fast ganz normales Verhalten. Corticalis und Spongiosa sind von normaler Kompaktheit; zur Ausbildung von Osteophytengewebe ist es nur an vereinzelten Stellen gekommen, an denen es aber dürftig und größtenteils verkalkt ist. Das physiologische Maß übersteigende Mengen osteoiden Knochengewebes sind sowohl innerhalb der Corticalis als auch der Spongiosa kaum noch vorhanden.

Es gelingt also nicht, durch Strontiumfütterung bei gleichzeitiger Kalkzufuhr eine gleich starke Sklerose zu erzeugen wie durch Strontiumfütterung bei kalkarmer Nahrung, deren Knochengewebe aber verkalkt ist. Immerhin ist, wie die Sr-Dogge III zeigt, bei nicht abnorm kalkreicher Kost noch ein gewisser Grad von Sklerose entstanden, bei dem das Knochengewebe größtenteils verkalkt ist. Vielmehr tritt, je mehr Calcium im Verhältnis zum Strontium in der Nahrung vorhanden ist, um so mehr auch die sklerosierende Wirkung des Strontiums zurück. Es hängt dies wahrscheinlich folgendermaßen zusammen.

Bei der relativen Konstanz in der Konzentration der einzelnen Salze im Blut ist es sehr unwahrscheinlich, daß neben den normalen Mengen von Kalk noch erheblichere Mengen von Strontium resorbiert werden können. Eine Resorption von größeren Mengen Strontium erscheint nur auf Kosten des Calciums möglich. Die günstigsten Bedingungen für die Resorption von Strontium werden also gegeben sein bei kalkarmer Nahrung; in der Tat sehen wir, daß bei den kalkarm gefütterten Sr-Doggen I und II die sklerosierende Wirkung des Strontiums am stärksten hervortritt, doch bleibt hier infolge der mangelhaften Kalkzufuhr das neugebildete Knochengewebe unverkalkt. Bei gewöhnlichem Kalkgehalt der Nahrung (Sr-Dogge III) tritt die Strontiumwirkung schon sehr stark zurück, offenbar weil im Verhältnis zum Calcium weniger Strontium resorbiert worden ist. Die sklerosierende Wirkung des Strontiums kommt fast gar nicht mehr zur Geltung, wenn der Kalkgehalt der Nahrung ein abnorm hoher ist.

Daß bei der Sr-Dogge III trotz des gewöhnlichen Kalkgehaltes der Nahrung noch etwas mehr dürftig verkalktes, oder unverkalktes Knochen, gewebe, wenn auch im Vergleich zu Sr-Dogge I und II nur in relativ geringen Mengen vorhanden ist, beruht einmal darauf, daß erstens infolge der noch bestehenden geringen Sklerose etwas mehr Knochengewebe als normalerweise vorhanden ist, so daß auch der Kalkbedarf vermehrt ist, und daß zweitens infolge einer teilweisen Verdrängung des Calciums durch Strontium etwas weniger Kalk resorbiert worden ist als in der Norm.

Bei Sr-Dogge IV sind infolge der besonders kalkreichen Ernährung



die Bedingungen für eine Resorption des Strontiums noch ungünstiger als bei Sr-Dogge III; infolgedessen ist auch eine Strontiumsklerose nicht mehr deutlich nachzuweisen, und aus dem gleichen Grunde fehlen auch erheblichere Mengen osteoiden Knochengewebes.

Die Lösung der praktisch sehr wichtigen Frage, mit Hilfe des Strontiums ein sklerotisches und gleichzeitig gut verkalktes Knochengewebe zu erzeugen, hat also insofern ihre Schwierigkeit, als die günstigsten Bedingungen für die Resorption des Strontiums und damit für ein Zustandekommen der Strontiumsklerose bei möglichst kalkarmer Nahrung gegeben sind; sie werden um so ungünstiger, je mehr Kalk im Verhältnis zum Strontium gleichzeitig in der Nahrung vorhanden ist.

Eine Möglichkeit, ein sklerotisches und gleichzeitig gut verkalktes Knochengewebe zu erhalten, bestünde noch darin, daß man zunächst durch Strontiumfütterung bei möglichst kalkarmer Nahrung eine Sklerose erzeugt und dann versucht, die abnormen Mengen unverkalkten aber kalkaufnahmefähigen Knochengewebes durch nachträgliche, sehr kalkreiche Fütterung unter Aussetzen des Strontiums zur Verkalkung zu bringen. Über einen derartigen Versuch habe ich in einer der früheren Mitteilungen berichtet, auf die ich noch zu sprechen kommen werde.

Eine sehr wertvolle Stütze der hier gegebenen Deutung des pathologisch-anatomischen Befundes bildet die von Dr. Helene Stoeltzner[1]) ausgeführte chemische Analyse der Knochen.

Bei dem allein kalkarm gefütterten Tier (kalkarmer Hund) ergab die chemische Analyse eine deutliche Kalkverarmung des Skeletts, die allerdings nur gering ist und nicht der Kalkarmut der Nahrung entspricht; es beruht dies, wie bereits erwähnt, darauf, daß dieses Versuchstier Gelegenheit hatte, sich unerlaubterweise Kalk zu verschaffen. Dagegen zeigen die beiden kalkarm gefütterten Sr-Doggen I und II auch chemisch einen hohen Grad der Kalkverarmung.

Der Gehalt der Knochen an fettfreier Trockensubstanz (Rückstand nach der Extraktion mit Alkohol, Äther und Chloroform) ist in der Spongiosa bei allen vier mit Strontium gefütterten Doggen höher als normal, was wohl hauptsächlich mit der massenhaften Vermehrung von Knochengewebe innerhalb der Spongiosa zusammenhängt.

Die Corticalis enthält bei allen 4 Strontiumdoggen weniger fettfreie Trockensubstanz, und zwar noch am meisten, in fast normalen Mengen, bei der besonders kalkreich gefütterten Sr-Dogge IV, weniger bei der Sr-Dogge III und noch weniger bei der kalkarm gefütterten Sr-Dogge II. Die Knochengewebsmenge war, wie die pathologisch-anatomische Untersuchung ergab, bei den Strontiumdoggen keineswegs vermindert, zum Teil sogar vermehrt. Die allmähliche Abnahme der

[1]) l. c.

Menge fettfreier Trockensubstanz ist vielmehr proportional der Verminderung des Kalkgehaltes in den Knochen der einzelnen Tiere. Ganz abnorm wenig fettfreie Trockensubstanz enthält die Corticalis der Sr-Dogge I; worauf dies beruht, soll weiter unten erörtert werden.

Was den Gehalt der fettfreien Trockensubstanz an wasserunlöslicher Asche betrifft, so ist er in der Corticalis bei der besonders kalkreich gefütterten Sr-Dogge IV nur ganz wenig geringer als normalerweise, bei der Sr-Dogge III ist er schon stärker vermindert, und noch mehr bei Sr-Dogge II. Bei Sr-Dogge I fand sich ein ganz minimaler Wert; auf letzteren Befund werde ich weiter unten noch zu sprechen kommen.

In der Spongiosa ist der Gehalt der fettfreien Trockensubstanz an wasserunlöslicher Asche bei den beiden nicht kalkarm gefütterten Sr-Doggen III und IV sogar höher als normal. In der Spongiosa von Sr-Dogge I und der Spongiosa von Sr-Dogge II ist sehr erheblich weniger wasserunlösliche Asche vorhanden, als bei dem normal sich verhaltenden Kontrolltier (Kalkhund).

Der bei der Darstellung der fettfreien Trockensubstanz durch Extraktion der lufttrockenen Substanz mit Alkohol, Äther und Chloroform gewonnene alkoholische Auszug war mit dem wäßrigen Auszug vereinigt worden, der zwecks Bestimmung von Kalium und Natrium aus der fettfreien Trockensubstanz vor ihrer Veraschung durch Kochen mit Wasser gewonnen war. Dieser Alkohol-Wasserauszug ergab nun für die Corticalis der Sr-Dogge I einen ganz enorm hohen Wert, der sich, wie die weitere Analyse dieses Alkohol-Wasserauszuges ergab, dadurch erklärt, daß fast das gesamte Calcium und Strontium in Lösung gegangen war. Hierdurch wird der geringe Gehalt an fettfreier Trockensubstanz und die minimalen Mengen wasserunlöslicher Asche in der Corticalis von Sr-Dogge I ohne weiteres verständlich.

Von ganz besonderem Interesse ist der durch die Analyse der wasserunlöslichen Asche festgestellte Gehalt der fettfreien Trockensubstanz an Calcium und Strontium.

Der Gehalt der Spongiosa an Calcium + Strontium ist nämlich bei den beiden nicht kalkarm gefütterten Sr-Doggen III und IV erheblich höher als bei dem normalen Kalkhund an Calcium allein, und zwar bei der besonders kalkreich gefütterten Sr-Dogge IV noch höher als bei der Sr-Dogge III. Dabei ist aber der Gehalt an Calcium allein schon bei der Sr-Dogge IV etwas geringer als beim Kalkhund, er ist noch mehr vermindert bei der Sr-Dogge III. Auf einem Kalkmangel in der Nahrung kann dies sicher nicht beruhen, vielmehr muß es bei der Sr-Dogge IV trotz der besonders kalkreichen Nahrung noch zu einer geringen Verdrängung des Calciums durch Strontium gekommen sein, und bei der nicht so kalkreich ernährten Sr-Dogge III muß diese Substitution



des Calciums durch Strontium noch in etwas stärkerem Maße vor sich gegangen sein.

Es wird hierdurch also die bereits auf Grund der Deutung des pathologisch-anatomischen Befundes ausgesprochene Vermutung bestätigt, daß die Resorption erheblicherer Mengen von Strontium nur auf Kosten des Calciums erfolgen kann, und daß die Bedingungen für diese Substitution um so ungünstiger sind, je mehr — bei gleichbleibender Strontiumdosis — Kalk in der Nahrung vorhanden ist.

In der Spongiosa der beiden kalkarm gefütterten Sr-Doggen I und II ist schon der Gehalt an Calcium + Strontium gegenüber dem des Kalkhundes an Kalk allein stark vermindert, am stärksten bei Sr-Dogge I. Dabei ist der Gehalt der Spongiosa an Kalk allein bei beiden Tieren gegenüber der Norm sehr stark herabgesetzt, was wohl weniger auf eine mangelhafte Resorption, als auf die Kalkarmut der Nahrung zurückzuführen ist.

Während in der Spongiosa der Sr-Dogge III und IV der Gehalt an Calcium + Strontium den normalen Kalkgehalt der Spongiosa des Kalkhundes noch übertrifft, enthält die Corticalis der besonders kalkreich ernährten Sr-Dogge IV an Calcium + Strontium nur etwa dieselben Mengen wie die des Kalkhundes Kalk allein.

In der Corticalis der Sr-Dogge III ist der Gehalt an Calcium + Strontium gegenüber dem Kalkgehalt der Corticalis des Kalkhundes schon stärker vermindert. Dabei ist der Gehalt der Corticalis an Kalk allein bei beiden Tieren gegenüber der Norm sehr erheblich vermindert, am stärksten bei der nicht besonders kalkreich gefütterten Sr-Dogge III. Es kann dies wieder nicht darauf zurückgeführt werden, daß zu wenig Kalk mit der Nahrung zugeführt wurde, sondern nur darauf, daß infolge teilweiser Substitution des Calciums durch Strontium weniger Kalk resorbiert worden ist als in der Norm. Diese Verdrängung des Calciums durch Strontium tritt um so leichter ein, je weniger Kalk — bei gleichbleibender Strontiumdosis — mit dem Strontium konkurriert.

Bei der kalkarm gefütterten Sr-Dogge II ist der Gehalt der Corticalis an Calcium + Strontium gegenüber der Norm sehr viel stärker vermindert als bei den nicht kalkarm gefütterten Sr-Doggen III und IV und der Kalkgehalt an Calcium allein sehr erheblich herabgesetzt, wohl hauptsächlich infolge der Kalkarmut der Nahrung.

In der Corticalis der kalkarm gefütterten Sr-Dogge I war, wie oben erwähnt, wasserunlösliche Asche nur in so minimalen Mengen vorhanden, daß Strontium und Calcium quantitativ nicht bestimmbar waren.

Was den Gehalt der Knochen, sowohl der Spongiosa, als auch der Corticalis an Strontium betrifft, so ist die in den Knochen deponierte Menge von Strontium nicht proportional der Kalkmenge, die bei nicht



kalkarmer Nahrung bei der Resorption verdrängt war, oder für die es bei kalkarmer Nahrung eingetreten ist.

Es ist zwar in den Knochen aller 4 Strontiumdoggen zu einer Deposition nicht unerheblicher Strontiummengen gekommen, doch entspricht diese, abgesehen von der Spongiosa der Sr-Dogge III und IV keineswegs dem Grade der Kalkverarmung.

Schon bei der besonders kalkreich ernährten Sr-Dogge IV deckt in der Corticalis das Strontium knapp das gegenüber der Norm vorhandene Kalkdefizit und bei Sr-Dogge III ist in der Corticalis schon ein erhebliches Minus an Calcium + Strontium gegenüber dem normalen Kalkgehalt vorhanden, das bestimmt nicht auf eine mangelhafte Zufuhr und wahrscheinlich auch nicht auf eine zu geringe Resorption von beiden Elementen zusammen zurückgeführt werden kann.

Vollends bei den beiden kalkarm gefütterten Sr-Doggen I und II ist es gegenüber dem normalen Kalkgehalt der Knochen zu einer sehr erheblichen Verminderung des Gehaltes an Calcium + Strontium gekommen. Die starke Verarmung der Knochen an Calcium ist hier wohl auf die geringe Kalkzufuhr mit der Nahrung zurückzuführen. Daß es aber, trotzdem bei kalkarmer Nahrung die Bedingungen für die Resorption des Strontiums die besten sein müssen, nicht zu einer stärkeren Ablagerung von Strontium gekommen ist, beweist ebenso wie der Befund in der Corticalis von Sr-Dogge III, daß das Strontium nicht imstande ist, das Calcium in den Knochen in vollem Umfange zu vertreten.

Nachzutragen ist noch das Resultat der Aschenanalyse des Alkohol-Wasserauszuges. Wie bereits oben erwähnt, ist aus der Corticalis der Sr-Dogge I das Calcium und Strontium bei der Alkohol-Äther-Chloroform-Extraktion der lufttrockenen Substanz und beim Kochen der fettfreien Trockensubstanz mit Wasser größtenteils in Lösung gegangen, so daß der für die Corticalis gefundene Wert des Alkohol-Wasserauszuges ganz abnorm hoch ist. Im Vergleich zu dem Gehalt der Corticalis von Sr-Dogge I an wasserlöslichem Calcium und Strontium sind die in der Spongiosa von Sr-Dogge I und in den Knochen der übrigen 3 Strontium-Doggen gefundenen Mengen von wasserlöslichem Calcium und Strontium nur gering. In den Knochen des Kalkhundes war wasserlöslicher Kalk gar nicht nachzuweisen. Die Knochen des allein kalkarm gefütterten Hundes (kalkarmer Hund) enthielten in der Corticalis wenig, in der Spongiosa und im Knorpel ganz geringe Mengen von wasserlöslichem Kalk. Minimal wenig wasserlösliches Calcium war in einem zum Vergleich mit den Knochen der Strontium-Tiere untersuchten rachitischen Knochen, und gar kein wasserlösliches Calcium in dem Knochen eines normalen Neugeborenen vorhanden.

Wie dieser eigentümliche Befund, daß in der Corticalis von Sr-Dogge I



das Calcium und Strontium fast ganz in den Alkohol-Wasserauszug übergegangen ist, gedeutet werden muß, möchte ich dahingestellt sein lassen. Jedenfalls haben wir aber in Anbetracht der Tatsache, daß in der Spongiosa desselben Tieres nur geringe Mengen von wasserlöslichem Calcium und Strontium sich fanden, nicht das Recht, diesen vereinzelten Befund zu verallgemeinern und zu behaupten, daß im Skelett dieses Tieres das Calcium nicht als unlösliches Calciumtriphosphat, sondern in anderer, leichter löslicher Bindung vorhanden gewesen ist. Dasselbe gilt für das ganze Skelett der 3 anderen Strontiumdoggen, bei denen wasserlösliches Calcium und Strontium in nur geringen Mengen vorhanden war.

Vergleichen wir jetzt die Resultate der vorliegenden Publikation mit denen der ersten beiden Mitteilungen, so werden wir sehen, daß dieselben in vollem Maße bestätigt und in sehr wesentlichen Punkten ergänzt werden.

In der ersten Mitteilung war über den Einfluß des Strontiums auf die intrauterine Entwicklung des Knochengewebes berichtet worden. Das Strontium war an Kaninchen-Muttertiere bei gewöhnlicher, nicht kalkarmer Kost verfüttert worden und war auf dem Wege durch das mütterliche Blut auf die Foeten übergegangen.

Die neugeborenen Jungen zeigten eine schwere Skeletterkrankung, die im Prinzip mit der Knochenveränderung identisch ist, die die 4 Strontiumdoggen, speziell die beiden unter Strontiumphosphatzugabe kalkarm gefütterten Sr-Doggen I und II darboten. Ebenso wie bei diesen wurde die Knochenerkrankung zurückgeführt auf eine starke Herabsetzung der Resorption und eine vermehrte Apposition. Infolge der herabgesetzten Resorption war der Markraum der Diaphysen abnorm eng geblieben und enthielt noch Reste der knorpeligen Anlage der Knochen. Die gesamte, während des Längenwachstums gebildete Spongiosa war stehen geblieben und größtenteils gut verkalkt. Die präparatorische Knorpelverkalkung war zwar dürftig, aber meist lückenlos. Das periostale Knochenwachstum war abnorm stark gesteigert, aber die gesamte Corticalis war überwiegend osteoid geblieben. Infolge des Engbleibens des Markraumes der Diaphysen und der mangelhaften Verkalkung der Corticalis waren fast alle Röhrenknochen in der Diaphysenmitte mehr oder weniger stark gebogen bzw. eingebrochen.

Das Kalklosbleiben so großer Mengen von Knochengewebe konnte nicht darauf zurückgeführt werden, daß das Knochengewebe nicht imstande war Kalk zu deponieren, denn als Zeichen der Kalkaufnahmefähigkeit zeigten die Corticalisbalken im Innern eine mehr oder weniger gute Anverkalkung, die in den markwärts gelegenen ältesten Teilen der Corticalis besser ausgebildet war und nach der Peripherie allmählich ab-



nahm. Vielmehr wurde, da infolge der verminderten Resorption und der gesteigerten Apposition die Knochengewebsmenge der einzelnen Knochen die Norm sehr erheblich überstieg und infolgedessen auch der Kalkbedarf dementsprechend vermehrt sein mußte, damals von mir angenommen, daß die physiologischer Weise den Jungen zur Verfügung stehenden Kalkmengen nicht mehr ausreichend gewesen sind, das in vermehrter Menge vorhandene Knochengewebe zu verkalken. Die mangelhafte Verkalkung der Corticalis wurde also lediglich auf eine relative Kalkarmut zurückgeführt, die durch die auf der Strontiumwirkung beruhende Vermehrung der Knochengewebsmenge bedingt war.

Eine solche relative Kalkarmut besteht zweifellos, da bei der ganz abnorm gesteigerten Knochengewebsmenge selbst eine normale Kalkzufuhr zur vollständigen Verkalkung derselben nicht ausreichen würde. Es fragt sich aber, ob außerdem nicht noch das Kalkangebot verringert war und ob die Foeten überhaupt Kalk in den physiologischen Mengen zugeführt erhalten haben.

Wie aus den hier mitgeteilten Strontiumfütterungsversuchen bei verschiedenem Kalkgehalt der Nahrung hervorgeht, können erheblichere Mengen von Strontium nur auf Kosten des Calciums resorbiert werden. Es ist daher anzunehmen, daß auch im Plazentarblut ein Teil des Calciums durch Strontium substituiert gewesen ist, und daß die Foeten mit dem Plazentarblut neben dem Strontium weniger Calcium als normalerweise zugeführt erhalten haben. Da die Skelettveränderung der neugeborenen Kaninchen pathologisch-anatomisch vor allem bezüglich der mangelhaften Verkalkung der Knochen derjenigen der kalkarm gefütterten Sr-Dogge I sehr viel ähnlicher ist, als derjenigen der bei gewöhnlicher Kost nicht kalkarm gefütterten Sr-Dogge III, so sind wahrscheinlich ziemlich erhebliche Mengen von Calcium im Placentarblut durch Strontium substituiert gewesen.

Die mangelhafte Verkalkung der Knochen beruhte also außer auf der relativen Kalkarmut, die durch die enorme Vermehrung der Knochengewebsmenge zustande kommt, noch auf einem durch die teilweise Verdrängung des Calciums durch Strontium bedingten verminderten Kalkangebot, und zwar wird, je mehr Calcium durch Strontium substituiert wird, um so mehr auch die relative Kalkarmut hervortreten, da in dem Maße, in dem Strontium resorbiert wird, auch die Knochengewebsmenge die Norm übersteigt.

Bei den einzelnen Würfen der verschiedenen Muttertiere und zum Teil auch den einzelnen Jungen eines und desselben Wurfes hatte das Knochengewebe nicht immer dieselbe mangelhafte Verkalkung gezeigt. Sehr bemerkenswerter Weise trat aber, wie ich dies bereits in der ersten Mitteilung[1]) hervorgehoben habe, mit der besseren Verkalkung des Skeletts

[1]) Ziegl., Beitr. z. Path. u. z. path. Anat., **46**, 549. 1909.



auch gleichzeitig die Sklerose zurück. Je mehr Kalk in den Knochen vorhanden war, um so weniger machte sich die als Folge der Strontiumwirkung auftretende Steigerung der Apposition und Verlangsamung der Resorption geltend.

Nach dem oben Gesagten ist es wahrscheinlich, daß in diesen Fällen im Placentarblut weniger Calcium durch Strontium substituiert worden ist, so daß die Foeten etwas mehr Calcium und etwas weniger Strontium zugeführt erhalten haben, als die anderen Foeten, deren Knochen eine hochgradige Sklerose und mangelhafte Verkalkung zeigten.

Von besonderem Interesse ist der eine Versuch, in dem ein Muttertier (Kaninchenmutter II) während mehrerer aufeinanderfolgender Graviditäten mit Strontium gefüttert worden war.

Bei dem 3. Wurf wurden nämlich nicht mehr Junge mit mangelhaft verkalkten und stark verkrümmten Knochen geboren, wie bei den ersten beiden Würfen, sondern solche mit meist geraden und vor allem gut verkalkten Knochen. Die Herabsetzung der Resorption und Steigerung der Apposition war in den Knochen dieser Tiere etwas geringer ausgebildet, als in denen der ersten beiden Würfe. Im übrigen ließen aber die Knochen in ihrer Struktur noch dieselbe Wachstumsstörung erkennen wie die Knochen der Jungen der ersten beiden Würfe.

Die Markräume waren noch abnorm eng, die Spongiosa war etwas stärker, aber ebenfalls mangelhaft resorbiert und hatte eine größere Ausdehnung als normalerweise. Die Corticalis war etwas weniger, aber immer noch abnorm verbreitert, sehr kompakt und fast völlig verkalkt.

Wir haben hier also gegenüber den Neugeborenen der ersten beiden Würfe noch eine Sklerose der Knochen, die zwar etwas geringer ist, deren Knochengewebe aber gut verkalkt ist. Die Skeletterkrankung der Jungen dieses 3. Wurfes läßt sich noch am besten mit derjenigen der nicht kalkarm bei gewöhnlicher Kost mit Strontium gefütterten Sr-Dogge III vergleichen. Nach dem oben Gesagten müssen wir deshalb wieder annehmen, daß bei diesen Foeten in dem Placentarblut erheblich weniger Calcium durch Strontium substituiert gewesen ist.

Die Skelettveränderung der Jungen dieses 3. Wurfes beweist noch mehr als der Befund bei Sr-Dogge III, daß es gelingt, wenn nur wenig Calcium durch Strontium substituiert wird, noch eine Osteosklerose mit gut verkalktem Knochengewebe zu erzeugen, wenn diese auch geringer ist, als wenn das Calcium in reichlicherer Menge durch Strontium substituiert ist.

Der 4. Wurf desselben Tieres zeigte bereits ein fast ganz normales Verhalten, hier muß also im Placentarblut noch weniger Calcium durch Strontium substituiert gewesen sein.

Es ist also bei der 3. und 4. Gravidität allmählich eine Kompensation



der Art eingetreten, daß von seiten der Mutter immer weniger Strontium und dafür Calcium in Mengen, die sich immer mehr der Norm näherten, übergegangen ist. Daß diese Kompensation nicht etwa darauf beruht, daß im Verlaufe des ungefähr 1/2 Jahr lang dauernden Versuches von der Mutter immer weniger Strontium resorbiert worden ist, geht daraus hervor, daß wenn post partum die in derselben Weise weiter mit Strontium gefütterte Mutter die Jungen säugt, bei diesen eine Skeletterkrankung entsteht, die im Prinzip wieder identisch ist mit der kongenitalen Strontiumsklerose. Mit dem Beginn des extrauterinen Lebens hört diese Kompensation von seiten des Muttertieres auf; das Strontium wird jetzt durch die Milch ausgeschieden und geht mit der Muttermilch auf die Jungen über.

Ein derartiger Versuch wurde bei 4 neugeborenen Kaninchen (K. 22 bis 25) des 4. Wurfes angestellt, die sich, nach den gleich post partum getöteten Geschwistern zu urteilen, zur Zeit der Geburt ungefähr normal verhielten, und deren Skelett vor allem vollständig verkalkt war.

Außerdem wurde noch ein besonderer Versuch derselben Art (Versuch III des Versuchsplanes) bei einer säugenden Bulldogghündin angestellt, die aber im Gegensatz zu dem Kaninchenmuttertier bei kalkarmer Nahrung mit Strontium gefüttert wurde.

Mit dieser Strontiumfütterung neugeborener Tiere auf dem Wege durch die Muttermilch beschäftigte sich die 2. Mitteilung.

Bei der Bulldogghündin erstreckte sich der Versuch auf die letzten Tage der Gravidität und die ganze Lactationsperiode.

Wie wir aus einem Versuch von Stilling und v. Mering[1]) wissen, und wie neuere Untersuchungen von Dibbelt[2]) ergeben haben, entwickeln sich wenn ein Muttertier kalkarm gefüttert wird, die Foeten normal, während das Skelett der Mutter erkrankt. Wenn dagegen die kalkarme Fütterung während der Lactationszeit fortgesetzt wird, so erkrankt auch das Skelett der Jungen infolge eines geringeren Kalkgehaltes der Muttermilch (Dibbelt).

In Übereinstimmung hiermit zeigte ein Neugeborenes der mit Strontium kalkarm gefütterten Mutter, das sofort post partum getötet worden war (Bulldogghund I) keine krankhaften Skelettveränderungen, wohl schon deshalb nicht, weil der Versuch sich nur auf die letzten 10 Tage der Gravidität erstreckt hatte.

Dagegen bot das Skelett der überlebenden 3 Jungen, die noch ein paar Wochen von der Mutter gesäugt wurden, dasselbe Krankheitsbild

[1]) H. Stilling und v. Mering. Über experimentelle Erzeugung der Osteomalacie. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1889, Nr. 45.

[2]) W. Dibbelt, Die Bedeutung der Kalksalze für die Schwangerschafts- und Stillperiode. Ziegl. Beiträge z. Pathol. u. z. pathol. Anat. 48, 1910.

Derselbe, Die experimentelle Erforschung der Rachitis. Ergebnisse der wissensch. Med. 1910.



wie die Knochen der kalkarm gefütterten Sr-Dogge I. Schon hiernach ist es wahrscheinlich, daß die überlebenden Jungen der Bulldoggmutter eine kalkarme Nahrung erhalten haben, in der der fehlende Kalk durch Strontium ersetzt worden ist. Chemisch verhalten sich die Knochen allerdings fast ebenso wie die der Sr-Dogge III, die bei gewöhnlicher Kost mit Strontium gefüttert worden war.

Wie ich bereits in der 2. Mitteilung[1]) bei der Deutung des Bulldoggenversuches ausgeführt habe, ist nicht anzunehmen, daß in der Muttermilch, einem Sekret des Körpers, in dem organische Bestandteile und Salze sich in relativ konstanten Mengen finden, neben normalen Kalkmengen auch noch erheblichere Mengen von Strontium ausgeschieden werden können. Es liegt vielmehr näher anzunehmen, daß ein Teil des normalerweise in der Milch vorhandenen Calciums durch Strontium substituiert worden ist. Nach den soeben erwähnten Untersuchungen von Dibbelt muß schon infolge der kalkarmen Ernährung der Mutter die Milch kalkärmer als normal gewesen sein, so daß tatsächlich die Bedingungen für eine Substitution des Calciums durch das Strontium in der Muttermilch ähnlich günstige gewesen sind wie bei der kalkarm gefütterten Sr-Dogge I.

Da das Krankheitsbild, das die Knochen der 3 auf dem Wege durch die Muttermilch mit Strontium gefütterten jungen Bulldoggen darboten, mit dem hier ausführlich geschilderten der kalkarm gefütterten Sr-Dogge I fast völlig übereinstimmt, kann ich mich auf folgendes beschränken.

Wie bei der kalkarm gefütterten Sr-Dogge I zeigen die spongiosahaltigen Diaphysenenden eine sehr viel größere Ausdehnung als normalerweise, speziell an den Rippen, wo sie eine außerordentliche Ausdehnung erreichen und als patronenartige Auftreibungen erscheinen, die an der Wachstumsgrenze selbst ihre größte Breite erreichen[2]). Die Auftreibung erklärt sich dadurch, daß während der Dauer des Versuches eine Resorption der Spongiosa nicht stattgefunden hat. Infolgedessen ist auch die normalerweise allmählich erfolgende Umwandlung der Metaphyse in Diaphyse unterblieben; der eigentliche Schaftteil der Rippe hat während der ganzen Versuchsdauer an Länge nicht zugenommen, sondern nur die spongiosahaltige Metaphyse. Für die Röhrenknochen gilt dasselbe.

Bei Bulldogghund III ist es innerhalb der Spongiosa, speziell an den Rippen, wie bei Sr-Dogge I zu einer hochgradigen Sklerose gekommen, die in den ältesten Teilen der Spongiosa an der Grenze der Metaphyse gegen die Diaphyse am stärksten ausgebildet ist, und von hier aus allmählich nach der Wachstumsgrenze zu abnimmt (vgl. 2. Mittl., l. c. Tafel VI, Fig. 2). Die präparatorische Knorpelverkalkung ist lückenlos,

[1]) l. c. S. 236.

[2]) Vgl. 2. Mitteilung l. c. S. 220.



und auch während der ganzen Versuchsdauer ist es, so weit sich das aus der regelmäßigen Anordnung der Spongiosa und den Einschlüssen provisorisch verkalkten und verknöcherten Knorpels schließen läßt, bei diesem Tier ebensowenig wie bei Sr-Dogge I zu einem stärkeren Ausfall der Knorpelverkalkung gekommen.

Während die präparatorische Knorpelverkalkung noch lückenlos war, ist das um die jungen aus provisorisch verkalktem Knorpel bestehenden Spongiosaspangen durch Apposition neugebildete Knochengewebe meist osteoid geblieben, oder nur im Zentrum verkalkt. Die Menge des apponierten Knochengewebes ist infolge des formativen Reizes, den das Strontium auf das osteogene Gewebe ausübt, gegenüber der Norm gesteigert.

Das allmähliche Abnehmen der Spongiosasklerose nach der Wachstumsgrenze zu beruht wahrscheinlich darauf, daß die Apposition in den jüngsten Spongiosaabschnitten entsprechend ihrem geringeren Alter noch nicht dieselbe Ausdehnung erreicht hat, wie in den ältesten Teilen derselben; zu der Annahme, daß die Spongiosa in ihren jüngsten Abschnitten etwa deshalb weniger sklerotisch ist, weil das Tier zuletzt mehr Kalk zugeführt erhalten hat, liegt also kein Grund vor, um so weniger, als gerade bei diesem Tier die während des Versuches neugebildete Corticalis nur eine ganz minimale Anverkalkung zeigt.

In der Spongiosa der Röhrenknochen ist die Sklerose sehr viel geringer ausgebildet als an den Rippen, aber ebenso wie dort in den älteren, und zwar besonders in den peripheren der Corticalis benachbarten Teilen, am stärksten ausgebildet.

Bei Bulldogghund II ist die Spongiosasklerose im allgemeinen weniger stark ausgebildet als bei Bulldogghund III. Selbst an den Rippen ist die Sklerose nur in den ältesten Teilen der Spongiosa ebenso stark entwickelt wie bei Bulldogghund III. Nach der Wachstumsgrenze zu ist dagegen die Spongiosa infolge geringerer Apposition von osteoidem Knochengewebe sehr viel weniger sklerotisch. Auch hier kann der geringere Grad der Sklerose nach der Wachstumsgrenze zu nicht darauf zurückgeführt werden, daß das Tier zuletzt mehr Kalk erhalten hat, da gerade bei Bulldogghund II die jüngste Spongiosa dürftig verkalkt, und die präparatorische Knorpelverkalkung lückenhaft ist. Es scheint in der Spongiosa der Knochen von Bulldogghund II ähnlich wie in der Spongiosa der Knochen der kalkarm gefütterten Sr-Dogge II, mit der sie die größte Ähnlichkeit hat, die Strontiumwirkung nicht in demselben Maße zur Geltung gekommen zu sein, wie bei Bulldogghund III.

Die Corticalis der Knochen zeigt bei Bulldogghund II einen sehr viel besseren Kalkgehalt als bei Bulldogghund III. Bei Bulldogghund II ist offenbar die Corticalis auf Kosten der präparatorischen Knorpelverkalkung besser verkalkt worden, und bei Bulldogghund III umgekehrt

die Knorpelverkalkung auf Kosten der Corticalis. Daß trotz einer sehr mangelhaften Verkalkung der Corticalis die präparatorische Knorpelverkalkung und das Längenwachstum durch enchondrale Ossification in annähernd normaler Weise vor sich gehen kann, geht beispielsweise daraus hervor, daß bei der kongenitalen Strontiumsklerose, trotzdem die Corticalis sehr mangelhaft verkalkt ist, die gesamte Spongiosa von der knorpeligen Anlage der Röhrenknochen an bis zur Wachstumsgrenze meist vollständig verkalkt ist. Wahrscheinlich werden alle nur irgend verfügbaren Mengen von Kalk zur präparatorischen Verkalkung des Knorpels verwendet, die für das normale und in diesem jugendlichen Alter besonders wichtige Längenwachstum der Knochen erforderlich ist.

Das dritte Junge (Bulldogghund IV) wurde, nachdem das Muttertier und die anderen beiden Jungen getötet worden waren, noch 8 Tage mit Kuhmilch ohne Strontiumzugabe ernährt. An sämtlichen Knochen dieses Tieres lag dem Knorpel eine schmale, locker gebaute, und gut verkalkte Spongiosazone an, die in den letzten 8 Tagen während der kalkreichen Fütterung ohne Strontiumzugabe gebildet sein mußte. Von dieser schmalen normal sich verhaltenden Spongiosazone hob sich in scharfer Grenzlinie eine etwa ebenso breite, sehr dichte osteoidsklerotische Zone ab, die in der letzten Zeit vor dem Aussetzen des Strontiums entstanden war. Hier ist es also auch an der Wachstumsgrenze selbst zur Ausbildung einer osteoidsklerotischen Spongiosa gekommen, während dies um dieselbe Zeit bei den anderen beiden Jungen nicht der Fall gewesen ist.

Diese ganz abnorme, osteoidsklerotische Schicht, die an verkalktem Gewebe nur Einschlüsse von einem Gitterwerk dürftiger Spangen provisorisch verkalkten Knorpels enthält, gleicht vollständig der dichtesten Spongiosazone der Röhrenknochen von Sr-Dogge I. Es muß also bei Bulldogghund IV in der letzten Zeit vor dem Aussetzen der Strontiumfütterung der Prozeß der enchondralen Ossification unter dem Einfluß einer sehr geringen Kalk- und relativ reichlichen Strontiumzufuhr vor sich gegangen sein, während um dieselbe Zeit bei Bulldogghund II die enchondrale Ossification im wesentlichen durch die Kalkarmut der Nahrung, weniger durch das Strontium beeinflußt worden ist, und sich endlich bei Bulldogghund III der Einfluß des Strontiums etwas stärker geltend macht als bei Bulldogghund II, und gleichzeitig die Knorpelverkalkung noch ziemlich lückenlos ist.

Ganz besonders verdient hervorgehoben zu werden, daß bei dem Bulldogghund IV nach dem Aussetzen der Strontiumfütterung unter dem Einfluß der kalkreichen Ernährung in den letzten 8 Tagen des Versuches sowohl die osteoidsklerotische Spongiosa, als auch die während des Versuches neugebildete, vorher unverkalkte Corticalis in sehr erheblichem Maße sekundär verkalkt worden ist, und zwar zum Teil

gerade in den zuletzt unter der Wirkung des Strontiums entstandenen direkt subperiostal gelegenen Abschnitten (vgl. 2. Mittl., l. c. S. 228).

Es geht hieraus hervor, daß das vorher unter der Wirkung des Strontiums enorm stark vermehrte und nur infolge mangelnder Kalkzufuhr unverkalkt gebliebene Knochengewebe auch kalkaufnahmefähig ist und verkalkt, sobald nachträglich genügend Kalk zugeführt wird. Außerdem beweist das sofortige Aufhören der Spongiosasklerose und das Wiedereinsetzen einer normalen enchondralen Ossification, daß mit dem Aussetzen des Strontiums auch momentan seine spezifische sklerosierende Wirkung auf das Knochengewebe aufhört. Eine vermehrte Einschmelzung des osteoidsklerotischen Knochengewebes hatte die nachträgliche kalkreiche Ernährung nicht zur Folge gehabt.

Im Kaninchenversuch war das Muttertier nicht kalkarm gefüttert worden. Die 4 neugeborenen Kaninchen 22—25 haben wahrscheinlich eine Muttermilch erhalten, in der das Calcium weniger stark durch Strontium substituiert gewesen ist. Da nämlich die Mutter nicht kalkarm ernährt wurde, wird ein derartiges Kalkdefizit in der Muttermilch, wie es bei der Hündin infolge der kalkarmen Nahrung vorhanden gewesen sein muß, nicht bestanden haben, so daß die Bedingungen für eine Substitution des Calciums in der Muttermilch durch Strontium ungünstigere gewesen sein müssen.

Bei den 4 Kaninchen, deren Skelett sich zur Zeit der Geburt annähernd normal verhielt und vor allem gut verkalkt war, hat sich als Folge der zweiwöchigen Ernährung mit der Milch der mit Strontium gefütterten Mutter eine Skeletterkrankung entwickelt, die im Prinzip mit der intrauterin erworbenen Strontiumsklerose der Neugeborenen der ersten beiden Würfe desselben Tieres identisch ist, bezüglich ihres pathologisch-anatomischen Bildes aber noch mehr Ähnlichkeit mit der fast bei derselben Versuchsanordnung entstandenen Strontiumsklerose der 3 jungen Bulldoggen aufweist.

Die alte zur Zeit der Geburt vorhanden gewesene gut verkalkte Corticalis ist unverändert stehen geblieben; periostal ist derselben besonders im mittleren Drittel der Diaphyse ein lockeres Osteophytengewebe aufgelagert, das eine teilweise Anverkalkung zeigt, und endlich findet sich innerhalb der Spongiosa eine Sklerose, die sich nicht an der Wachstumsgrenze, sondern in den ältesten Teilen der Spongiosa ausgebildet hat und dort ihren stärksten Grad erreicht, so daß es fast zu einem Abschluß gegen die Markhöhle des Knochenschaftes gekommen ist. Defekte der präparatorischen Knorpelverkalkung sind an den Knochen der 4 Kaninchen nicht vorhanden, und auch die ganze übrige Spongiosa ist wenigstens in allen Extremitätenknochen gut verkalkt und verknöchert. Wahrscheinlich beruht dies darauf, daß in der Muttermilch im Vergleich zur Bulldoggenmutter weniger Calcium durch



Strontium substituiert worden war. Innerhalb der normalen Spongiosa, und zwar beginnend in den ältesten Teilen derselben, hat sich sekundär eine Sklerose ausgebildet.

An denjenigen Diaphysenenden, an denen die Sklerose nur gering, und wie es scheint, erst in der Entstehung begriffen ist, sieht man die alten ganz normalen Spongiosaspangen förmlich eingebettet in dichte Osteoblastenlager, die das lymphoide Mark fast ganz verdrängt haben. Dort, wo die Sklerose schon stärker ausgebildet ist, haben sich die gut verkalkten Spongiosaspangen unter dem dichten Osteoblastenlager mit mehr oder weniger breiten Säumen osteoiden Knochengewebes umgeben. Es handelt sich hier also um eine sekundäre Einbettung einer vorher normal ausgebildeten Spongiosa in eine dichte osteoide Knochenneubildung. Nach der Wachstumsgrenze zu, wo sich die Spongiosa noch ganz normal verhält, nimmt diese Sklerose allmählich ab.

Zwei Junge desselben Wurfes, Kaninchen 20—21, die ebenso wie die Kaninchen 22—25 von der Mutter gesäugt worden waren, aber nur 4 Tage am Leben blieben, zeigten noch gar keine Erscheinungen einer Sklerose; wir müssen deshalb annehmen, daß sich der Sklerosierungsprozeß bei den Kaninchen 22—25 erst in der letzten Zeit des Versuches ausgebildet hat.

Hierfür spricht auch das pathologisch-anatomische Bild der Spongiosasklerose bei den 4 Kaninchen 22—25. Dieses unterscheidet sich nämlich von dem der Strontiumschicht in der Spongiosa der Knochen von Bulldogghund IV, die sicher bei hochgradiger Kalkarmut unter dem Einfluß des Strontiums an der Wachstumsgrenze selbst entstanden ist, sehr wesentlich. Bei Bulldogghund IV haben wir ein ganz enorm dichtes osteoidsklerotisches Knochengewebe, das an verkalktem Gewebe nur dürftige Einschlüsse von Spangen provisorisch verkalkten Knorpels enthält, während die sklerotische Spongiosa an allen Extremitätenknochen der 4 Kaninchen aus normalen gut verkalkten und verknöcherten Spongiosabalken besteht, um die sekundär unter Verdrängung des lymphoiden Markes dichte Massen von osteoblastoidem Mark auftreten und osteoides Knochengewebe sich entwickelt.

Wir haben es hiernach bei den 4 Kaninchen 22—25 nicht mit einer sklerotischen Spongiosa zu tun, die wie bei Bulldogghund IV an der Wachstumsgrenze entstanden ist, und infolge späterer kalkreicher Ernährung und entsprechend normaler Spongiosaausbildung von der Wachstumsgrenze abgerückt ist, sondern mit einer erst im Beginn begriffenen Sklerose innerhalb einer alten, im übrigen ganz normalen Spongiosa.

Bei Versuchstieren, die wie die 4 Strontiumdoggen der vorliegenden Publikation schon wochenlang im Versuch gestanden haben, läßt sich nicht mehr mit Sicherheit feststellen, was aus der alten, zu Beginn des Versuches vorhanden gewesenen Spongiosa geworden ist, und wo die

Spongiosasklerose begonnen hat. Der Befund bei den 4 Kaninchen 22—25, bei denen der Versuch erst 14 Tage gedauert hatte, ist deshalb von größtem Interesse, weil er uns die Spongiosasklerose in ihren ersten Anfängen zeigt. Bei den 4 Kaninchen 22—25 ist, wie es scheint, nicht nur die alte Corticalis, sondern auch die ganze alte Spongiosa nicht resorbiert worden, sondern gerade ihre ältesten Teile sind zuerst von der Sklerose befallen worden. Die Strontiumsklerose beginnt also an den Ausläufern der alten, fertigen Spongiosa, die zu Beginn des Versuches bestanden hat und schreitet von hier aus nach der Wachstumsgrenze fort.

An allen Röhrenknochen ist entsprechend der Stelle, wo im Innern des Knochens die Sklerose der Spongiosa begonnen und gleichsam eine Ausweitung des Knochens stattgefunden hat, eine etwas stärkere periostale Auflagerung von osteoidem nur gering anverkalktem Knochengewebe vorhanden, während sonst das der alten Corticalis aufgelagerte Osteophytengewebe nach den Diaphysenenden zu allmählich an Breite abnimmt. Diese Auflagerung hat also ihren Sitz erst in einiger Entfernung von der Wachstumsgrenze. An den Rippen erreicht sie eine besondere Stärke, doch hat sie mit dem rachitischen Rosenkranz, der auf die Wachstumsgrenzen selbst beschränkt ist und auf einer Verbreiterung und Unregelmäßigkeit derselben beruht, nichts zu tun.

Die Deutung der von mir in den ersten beiden Mitteilungen beschriebenen Skelettveränderungen hatte bei der gewählten Versuchsanordnung (Fütterung der Föten mit Strontium auf dem Wege durch das mütterliche Blut und Fütterung Neugeborener auf dem Wege durch die Muttermilch) eine gewisse Schwierigkeit, da nicht genau bestimmt werden konnte, wie viel Calcium bzw. Strontium die Föten bzw. Jungen erhalten hatten. Auf der anderen Seite hätte, wenn der Einfluß des Strontiums auf die erste intrauterine Entwicklung des Skeletts untersucht werden sollte, schwerlich eine exaktere Methode, als die von mir verwendete Verfütterung des Strontiums an die Mutter zur Verfügung gestanden; auch eine Strontiumfütterung neugeborener Tiere, auf andere Art, als auf dem Wege durch die Muttermilch, hätte zum mindesten erhebliche Schwierigkeiten gehabt.

Wie ich soeben gezeigt habe, wird die Deutung der Resultate beider Versuche wesentlich erleichtert durch die hier mitgeteilten Strontiumfütterungsversuche bei verschiedenem Kalkgehalt der Nahrung, da hier die Menge des verfütterten Strontiums und der Grad der Kalkarmut der Nahrung bekannt war.

Wegen der ganz abnorm großen Mengen unverkalkten Knochengewebes zeigt die Strontiumsklerose eine große Ähnlichkeit mit der menschlichen Rachitis, die noch dadurch verstärkt wird, daß es wie bei

der Rachitis zu einem Ausfall der präparatorischen Knorpelverkalkung an der Wachstumsgrenze kommen kann. Auch chemisch zeigen die Knochen der Strontiumsklerose nach den Untersuchungen von Dr. Helene Stoeltzner eine ähnlich hochgradige Verarmung an Kalksalzen wie bei Rachitis. Trotz dieser sehr bestechenden Ähnlichkeit dürfen aber beide Knochenerkrankungen nicht miteinander identifiziert werden.

Bei beiden Krankheitsprozessen kommt es zwar zur Ausbildung großer Mengen unverkalkten Knochengewebes, aber die Ursache für das Kalklosbleiben ist bei beiden Knochenerkrankungen eine ganz verschiedene. Bei der Strontiumsklerose bleibt das Knochengewebe zum größten Teil unverkalkt, weil erstens die Resorption größerer Mengen von Strontium nur auf Kosten des Calciums möglich ist. Die Menge des kalklosen Knochengewebes entspricht aber nicht der durch die Substitution des Calciums durch Strontium bedingten Verringerung der Kalkresorption, sondern es bleibt weit mehr Knochengewebe unverkalkt, weil durch die Reizwirkung des Strontiums auf das osteogene Gewebe eine vermehrte Neubildung von Knochengewebe hervorgerufen wird. Mit der Vermehrung der Knochengewebsmenge steigt gleichzeitig auch der Kalkbedarf, so daß es, je mehr Strontium resorbiert wird, zu einem immer höheren Grade relativer Kalkarmut kommt. Das Kalklosbleiben des osteoiden Knochengewebes bei der Strontiumsklerose beruht also erstens darauf, daß je mehr Calcium durch Strontium substituiert wird, um so weniger Kalk zur Resorption kommt. Und zweitens darauf, daß nicht entsprechend dem durch die Vermehrung des Knochengewebes gesteigerten Kalkbedarf neben dem Strontium genügend große Mengen von Kalk resorbiert werden können.

Im übrigen ist aber das osteoide Knochengewebe der Strontiumsklerose sehr wohl kalkaufnahmefähig und zeigt eine mehr oder weniger starke Anverkalkung, die den jeweilig noch zur Resorption gekommenen Kalkmengen entspricht. Außerdem gelingt es, das vorher während der Strontiumdarreichung unverkalkt gebliebene Knochengewebe nach dem Aussetzen des Strontiums durch kalkreiche Nahrung nachträglich zur Verkalkung zu bringen. (Versuch bei Bulldogghund IV.)

Im Gegensatz zu dem osteoiden Gewebe der Strontiumsklerose kann, wie ich a. a. O.[1]) ausführlich begründet habe, das Kalklosbleiben des während des floriden Stadiums der Rachitis neugebildeten Knochengewebes weder auf eine mangelnde Zufuhr von Kalk mit der Nahrung, noch auf eine zu geringe Resorption von Kalksalzen zurückgeführt werden, sondern das rachitische Knochengewebe bleibt unverkalkt, weil es nicht imstande ist, die in genügender Menge mit der Nahrung zugeführten und auch zur Resorption gekommenen Kalkmengen zu deponieren.

[1]) Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilk. 6. 1910.

Was den Ausfall der präparatorischen Knorpelverkalkung und die damit zusammenhängenden rachitisähnlichen Veränderungen an den Wachstumsgrenzen betrifft, die noch für eine Identität beider Krankheitsprozesse sprechen könnten, so ist nach Schmorl[1]) die rachitische Störung der enchondralen Ossification als eine spezifische nur der Rachitis zukommende Veränderung überhaupt nicht anzusehen. Sie tritt vielmehr überall dort ein, wo aus irgendeinem Grunde die Kalkablagerung behindert ist, so beispielsweise als Folge mangelnder Kalkzufuhr mit der Nahrung. Auch hier bei der Strontiumsklerose ist die rachitisähnliche Störung an der Wachstumsgrenze auf ein mangelhaftes Kalkangebot, und zwar infolge zu geringer Resorption von Kalk zurückzuführen. Die rachitisähnliche Störung an der Wachstumsgrenze ist also für die Strontiumsklerose ebenso wenig charakteristisch wie für die Rachitis und kann sogar bei im übrigen vollkommener Ausbildung des Krankheitsbildes der Strontiumsklerose noch fehlen, wenn die Kalkverarmung noch keinen allzu hohen Grad erreicht hat.

Die Strontiumknochenerkrankung ist charakterisiert durch eine hochgradige Sklerose des gesamten Skeletts, die durchaus nicht zum Krankheitsbilde der menschlichen Rachitis gehört. Die Strontiumsklerose mußte auf eine Verlangsamung der Resorption und eine Steigerung der Apposition zurückgeführt werden; für die Rachitis trifft diese Definition in keiner Weise zu. Für die verlangsamte Resorption der alten Corticalis und das Stehenbleiben der gesamten Spongiosa und vor allem für die für die Strontiumsklerose so überaus charakteristische Sklerosierung der Spongiosa finden wir bei der menschlichen Rachitis kein Analogon.

Nach dem Gesagten kann von einer Identität der Strontiumsklerose mit der menschlichen Rachitis gar nicht die Rede sein, die Strontiumsklerose zeigt vielmehr schon in ihrem äußeren Bilde und auch bezüglich ihres Zustandekommens eine sehr weitgehende Ähnlichkeit mit der Wegnerschen[2]) Phosphorsklerose.

Ich habe bereits in den ersten beiden Mitteilungen auf die geradezu frappante Ähnlichkeit der Strontiumsklerose mit der Phosphorsklerose hingewiesen und außerdem dem Vergleich der Phosphorsklerose und der Strontiumsklerose eine besondere Arbeit gewidmet[3]), in der alle bis dahin vorliegenden Strontium- und Phosphorfütterungsversuche berücksichtigt und ausführlich diskutiert worden sind; ich kann mich

---

[1]) Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilk. **4**. 1909.

[2]) G. Wegner, Der Einfluß des Phosphors auf den Organismus. Virchows Archiv **55**, 872. 1872.

[3]) Fr. Lehnerdt, Phosphorsklerose und Strontiumsklerose. Jahrb. f. Kinderheilk. **72**. 1910.



deshalb hier darauf beschränken, die wichtigsten Punkte zu rekapitulieren und die neuen Tatsachen nachzutragen, die sich aus den hier mitgeteilten Strontiumfütterungsversuchen bei verschiedenem Kalkgehalt der Nahrung ergeben haben.

Für einen Vergleich der Strontiumsklerose mit der Phosphorsklerose kommen vor allem die Phosphorfütterungsversuche von Wegner[1]) und Kassowitz[2]) in Frage.

Wenn Wegner jungen Tieren bei gewöhnlicher, nicht kalkarmer Nahrung minimale Phosphordosen verfütterte, so wurde an den Wachstumsgrenzen aller Röhrenknochen statt der normalen Spongiosa eine solide, sehr kompakte und gut verkalkte Schicht von Knochengewebe gebildet, das makroskopisch und mikroskopisch dem kompakten Corticalisgewebe glich. Diese sklerotischen Schichten der Spongiosa bezeichnete Wegner als Phosphorschichten. Die alte zu Beginn des Versuches vorhandene Spongiosa wird nicht von der Sklerose befallen, sondern beim Wachstum der Knochen in normaler Weise resorbiert; dasselbe geschieht mit der Phosphorschicht, sobald sie beim Längenwachstum der Knochen die Ausdehnung der normalen Spongiosa erreicht hat. Wenn Wegner tageweise die Phosphorfütterung aussetzte, so wurden abwechselnd normale weitmaschige Spongiosaschichten und kompakte Phosphorschichten gebildet.

Ebenso wie die Spongiosa wird auch die Corticalis von der Sklerose befallen. Von besonderem Interesse ist dabei, daß, während die Spongiosa in normaler Weise resorbiert wird, die Resorption der Corticalis vom Markraum aus verlangsamt ist, so daß die beim normalen Wachstum der Knochen allmählich erfolgende Ausweitung der Röhrenknochen ausbleibt. Periostale Auflagerungen wurden bei dieser Versuchsanordnung nicht beobachtet.

Diese Sklerose der Spongiosa und der Corticalis, kommt, wie Wegner annimmt, dadurch zustande, daß der Phosphor einen spezifischen formativen Reiz auf das osteogene Gewebe ausübt. Das sklerotische Knochengewebe ist vollständig verkalkt, weil die durch die minimalen Phosphordosen bedingte Vermehrung der Knochengewebsmenge mit den in der gewöhnlichen Nahrung enthaltenen Kalkmengen noch verkalkt werden konnte.

Nach Verfütterung von Strontium, das ebenso wie der Phosphor einen starken formativen Reiz auf das osteogene Gewebe ausübt, entsteht ebenfalls eine Sklerose der Knochen, die ein ganz ähnliches Bild zeigt wie die Wegnersche Phosphorsklerose, nur daß, sobald die Stron-

[1]) G. Wegner, Der Einfluß des Phosphors auf den Organismus. Virchows Archiv **55**, 872. 1872.

[2]) M. Kassowitz, Die Phosphorbehandlung der Rachitis. Zeitschr. f. kl. Med. **7.** 1884.



tiumsklerose einen höheren Grad erreicht, größere Mengen von Knochengewebe unverkalkt bleiben.

Dieser Unterschied beruht darauf, daß das Strontium nur auf Kosten des Calciums resorbiert werden kann, während die minimalen Mengen Phosphors, die bereits genügen, eine Sklerose der Knochen zu erzeugen, resorbiert werden können, ohne die Kalkresorption herabzusetzen. Solange daher die Phosphordosis und damit die durch die Reizwirkung des Phosphors auf das osteogene Gewebe bedingte Vermehrung des Knochengewebes ein gewisses Maß nicht übersteigt, wird alles Knochengewebe gut verkalkt. Erst wenn infolge höherer Phosphordosen die Knochengewebsmenge eine solche Vermehrung erfährt, daß der hierdurch gesteigerte Kalkbedarf durch ein normales Kalkangebot nicht mehr gedeckt werden kann, oder wenn die Phosphorfütterung mit kalkarmer Nahrung kombiniert wird, kommt es zu einem Ausfall der Knochen- und Knorpelverkalkung.

Wenn größere Mengen Strontium zur Resorption kommen, so wird ebenfalls durch die mit der steigenden Strontiumdosis zunehmende Vermehrung des Knochengewebes ein immer höherer Grad relativer Kalkarmut der Nahrung erzeugt. Diese erfährt aber noch eine Steigerung dadurch, daß je mehr Strontium zur Resorption kommt, gleichzeitig um so weniger Kalk resorbiert wird. Es kommt deshalb bei der Strontiumsklerose schon zu einer mangelhaften Verkalkung der Knochen, bevor noch die Sklerose einen solchen Grad erreicht hat, daß ein normales Kalkangebot zur vollständigen Verkalkung der vermehrten Knochengewebsmenge nicht mehr ausreichen würde. Außerdem entsprechen, wenn nur wenig Calcium durch Strontium substituiert wird, die geringen noch zur Resorption kommenden Strontiummengen bezüglich ihrer Reizwirkung auf die Knochengewebsproduktion, wie es scheint, noch nicht den minimalen Mengen Phosphors, mit denen Wegner bereits eine starke Sklerose erzeugen konnte, sondern es sind zur Erzielung einer starken Strontiumsklerose so erhebliche Mengen von Strontium nötig, daß neben ihnen nur relativ geringe Mengen von Calcium resorbiert werden können. Aus diesem Grunde gelingt es nicht, durch Strontiumfütterung eine gleich hochgradige und gleich gut verkalkte Sklerose der Knochen zu erzeugen, wie durch Verfütterung minimaler Phosphordosen.

Bei denjenigen meiner Strontiumfütterungsversuche, bei denen das sklerotische Knochengewebe ganz verkalkt ist, wie bei den Jungen des 3. Wurfes der Kaninchenmutter II ist deshalb auch der Grad der Strontiumsklerose im Vergleich zu der Wegnerschen Phosphorsklerose nur gering. Ebenso ist bei Sr-Dogge III die Sklerose auch nur gering ausgebildet; bei diesem Tier ist sogar, wie es scheint, bereits etwas zu viel Calcium durch Strontium substituiert worden, so daß nicht mehr alles Knochengewebe verkalkt werden konnte.



Bei allen Versuchstieren, bei denen infolge reichlicherer Resorption von Strontium die Sklerose eine stärkere Ausbildung erreicht hat, ist die Ähnlichkeit der Strontiumsklerose mit dem Bilde der Phosphorsklerose eine außerordentlich große, abgesehen davon, daß aus den oben angegebenen Gründen das sklerotische Gewebe der Strontiumsklerose zum größten Teile unverkalkt bleibt. Bei der Strontiumsklerose entstehen an den Wachstumsgrenzen sklerotische Spongiosazonen, die den Phosphorschichten vollständig entsprechen, nur daß sie größtenteils unverkalkt sind. So hat bei Bulldogghund IV vor dem Aussetzen der Strontiumfütterung der Wachstumsgrenze eine den Phosphorschichten Wegners ganz analoge Strontiumschicht angelegen. Innerhalb der Spongiosa der Röhrenknochen von Sr-Dogge I ist nicht nur eine Strontiumschicht vorhanden, sondern hier wechseln Strontiumzonen verschiedener Dichte miteinander ab, und zwar entspricht die Dichte der einzelnen Strontiumschichten der Höhe der jeweilig verfütterten Strontiumdosis, und dem Aussetzen der Strontiumfütterung eine lockere Spongiosazone. Auch bei Bulldogghund IV folgte nach dem Aussetzen der Strontiumfütterung auf eine dichte osteoidsklerotische Schicht bei kalkreicher Ernährung eine normale Spongiosazone. Ganz dasselbe Abwechseln von dichten sklerotischen und normalen weitmaschigen Spongiosaschichten hat Wegner bei tageweisem Aussetzen der Phosphorfütterung beobachtet. Ein Unterschied zwischen der Strontium- und der Phosphorsklerose der Spongiosa besteht nur insofern, als wenigstens bei genügend kalkreicher Nahrung bei der Phosphorsklerose sowohl die alte zu Beginn des Versuches vorhandene, als auch die sklerotische Spongiosa beim Wachstum der Knochen in normaler Weise vom Markraum aus resorbiert wird, während bei der Strontiumsklerose die ganze während der Versuchsdauer neugebildete und, nach dem Befund bei den 4 Kaninchen 22—25 zu urteilen, auch die alte zu Beginn des Versuches vorhandene Spongiosa stehenbleibt und gerade in ihren ältesten Teilen zuerst von der Sklerose befallen wird.

Sowohl bei der Strontiumsklerose als auch bei der Phosphorsklerose ist die Resorption der Corticalis vom Markraum aus abnorm verlangsamt, so daß es nicht zu einer normalen Ausweitung der Markräume kommt.

Die Corticalis der Röhrenknochen ist bei den Wegnerschen Versuchstieren ebenfalls von der Sklerose befallen, doch ist es zu einer die Norm übersteigenden periostalen Knochengewebsneubildung nicht gekommen, so daß der Umfang der Röhrenknochen der Norm entspricht. Bei der Strontiumsklerose steht weniger die Sklerose der Corticalis selbst im Vordergrunde, als die starke periostale Knochengewebswucherung, die wegen des Kalkmangels unverkalkt bleiben muß. Dieser Unterschied ist sicher kein prinzipieller, da es, wenn Wegner die Verfütterung



derselben minimalen Phosphordosen mit kalkarmer Nahrung kombinierte, gleichfalls zu periostalen osteoiden Knochengewebswucherungen kam.

Diese Phosphorfütterungsversuche Wegners bei kalkarmer Nahrung sind mit denjenigen meiner Strontiumfütterungsversuche am besten vergleichbar, bei denen die Sklerose infolge reichlicherer Resorption von Strontium einen stärkeren Grad erreicht hatte und deshalb gleichzeitig die Kalkzufuhr bzw. -Resorption vermindert war.

Leider hat Wegner gerade die Phosphorfütterungsversuche bei kalkarmer Nahrung nur sehr kurz beschrieben. Es scheint aber die von Wegner bei dieser Versuchsanordnung beobachtete Skelettveränderung der von mir geschilderten Strontiumsklerose sehr ähnlich gewesen zu sein. Wie schon erwähnt, war es wie bei der Strontiumsklerose zu osteoiden periostalen Knochengewebswucherungen gekommen. Was die Spongiosa betrifft, so lag statt der soliden gut verkalkten Phosphorschicht dem Knorpel ein dichtes osteoides Knochengewebe an, das der osteoid-sklerotischen Spongiosa der Strontiumsklerose zu entsprechen scheint. An der Wachstumsgrenze selbst ist es zu rachitisähnlichen Veränderungen gekommen, wie sie auch bei der Strontiumsklerose bei mangelndem Kalkangebot auftreten können.

Fütterungsversuche mit höheren Phosphordosen, die zu einer noch stärkeren Knochengewebsneubildung und damit zu einer relativen Kalkarmut der Nahrung hätten führen müssen, hat Wegner nur bei ausgewachsenen Tieren angestellt, bei denen ein solcher Erfolg nicht mehr zu erwarten war. Bei dieser Versuchsanordnung hatte auf der Innenfläche der Corticalis eine Wucherung des Knochengewebes stattgefunden, die zu einer zunehmenden Enge des Markraumes und bei Hühnern sogar zu einem völligen Verschluß der Markhöhle durch solides Knochengewebe geführt hatte. Außerdem hatten sich bei Hühnern regelmäßig ossifizierende Auflagerungsschichten auf der Oberfläche der Knochen gebildet, die, wie Wegner bemerkt, sich am sichersten erzeugen ließen, wenn die Tiere gleichzeitig kalkarmes Futter erhielten. Hiernach ist es wahrscheinlich, daß das bereits ohne kalkarmes Futter erfolgte Auftreten ossifizierender Auflagerungen schon auf einen durch die Höhe der Phosphordosis bedingten geringen Grad relativer Kalkarmut der Nahrung zurückzuführen ist.

Kassowitz hat die Wegnerschen Versuche einer Nachprüfung unterzogen und durch Verfütterung hoher Phosphordosen an wachsende Tiere ergänzt.

Die Versuche, die Kassowitz mit der Verfütterung minimaler Phosphordosen anstellte, bestätigten im allgemeinen die von Wegner bei derselben Versuchsanordnung erhaltenen Resultate. Soweit Abweichungen vorhanden waren, müssen sie darauf zurückgeführt werden,



daß es in den Kassowitzschen Versuchen bei der Verabreichung minimaler Phosphordosen an wachsende Tiere bereits unter der Reizwirkung des Phosphors zu einer solchen Vermehrung der Knochengewebsmenge gekommen ist, daß der entsprechend gesteigerte Kalkbedarf mit den in dem gewöhnlichen Futter vorhandenen Kalkmengen nicht mehr gedeckt werden konnte. Zu einem noch viel höheren Grade relativer Kalkarmut der Nahrung scheint es bei der Verfütterung hoher Phosphordosen an wachsende Tiere gekommen zu sein.

Bei dieser Versuchsanordnung beobachtete nämlich Kassowitz bei Kaninchen und besonders bei Hühnern eine schwere Skeletterkrankung, die in rachitisähnlichen Veränderungen an den Wachstumsgrenzen, starken locker gebauten periostalen Auflagerungen auf der Oberfläche der Röhrenknochen und bei sehr hohen Phosphordosen noch in einer vermehrten Einschmelzung der alten Compacta bestanden.

Speziell bei einem Huhn, das besonders hohe Phosphordosen erhalten hatte, war es außer zu stürmischen Resorptionserscheinungen in der alten Compacta noch zu einer vermehrten Einschmelzung von Knochengewebe nahe der Wachstumsgrenze gekommen, die an den Röhrenknochen der unteren Extremitäten inklusive der Phalangen zu einer Ablösung der Epiphysen geführt hatte. Kassowitz vergleicht diesen Krankheitsprozeß wegen der hochgradigen Einschmelzungserscheinungen zwischen Knorpel und Knochen mit der hereditären Syphilis.

Ich habe bei Sr-Dogge III an den Wachstumsgrenzen einiger Knochen ebenfalls Veränderungen gesehen, die eine gewisse Ähnlichkeit mit der Osteochondritis luetica darboten; sie zeigten aber ein ganz anderes Bild als die von Kassowitz beschriebenen Störungen an der Wachstumsgrenze. Während bei Kassowitz die Loslösung der Epiphysen auf einer vermehrten Einschmelzung von Knochengewebe beruhte, waren bei meinem Versuchstier die Spangen provisorisch verkalkten Knorpels wegen mangelnder Knochengewebsapposition eingebrochen, außerdem war die Knorpelverkalkung etwas unregelmäßig vor sich gegangen, an einigen Stellen war sie defekt, an anderen wieder abnorm stark und reichte wie bei der Lues hereditaria in unregelmäßiger Anordnung etwas höher als normal in die Knorpelwucherungsschicht hinauf.

Es ist bemerkenswert, daß sich nicht in allen Knochen des Kassowitzschen Versuchstieres gleich hochgradige Resorptionserscheinungen fanden, in einigen Knochen waren sogar Verdichtungserscheinungen wie bei der Verfütterung geringerer Phosphordosen vorhanden. Weiter ist von allergrößtem Interesse, daß es bei diesem Versuchstiere in den meisten Knochen zu einer fast völligen Ausfüllung der früheren Markhöhle durch ein sehr unregelmäßiges spongoides Knochengewebe gekommen ist, wie ich dies bei der kalkarm gefütterten Sr-Dogge II beobachtet habe.



Diese Ausfüllung der Markhöhlen durch ein großmaschiges sehr unregelmäßiges Knochengewebe, das nicht den Charakter des enchondral entstandenen Knochengewebes zeigte, sondern dem periostalen Osteophytengewebe vollkommen entsprach, sah Kassowitz bei Hühnern auftreten, denen er, ausgehend von Dosen, die noch Verdichtungserscheinungen hervorriefen, im Laufe von 10 Wochen bis zu 4 Monaten allmählich höhere Phosphordosen verabreichte. Außer der Ausfüllung der Markhöhlen war gleichzeitig auf der Oberfläche der Diaphysen eine periostale Knochenwucherung erfolgt, in der Compacta waren die Resorptionserscheinungen vermehrt, und endlich war der Knorpel abnorm stark gewuchert und vascularisiert.

Die als Folge der Verfütterung hoher Phosphordosen auftretende Skelettveränderung hat also eine sehr weitgehende Ähnlichkeit mit derjenigen der kalkarm gefütterten Sr-Dogge II und außerdem mit derjenigen, die Wegner erzielte, wenn er die Verfütterung minimaler Phosphordosen mit kalkarmer Nahrung kombinierte. Das letztere ist auch Kassowitz[1]) aufgefallen, denn er sagt: „daß man auch ohne diese Komplikation (gemeint ist die kalkarme Nahrung) einzig und allein durch größere Dosen von Phosphor sowohl bei Kaninchen, als auch ganz besonders leicht bei Hühnern imstande ist, einen entzündlichen Prozeß im Knochen, im ossifizierenden Knorpel, im Periost und im Knochenmark hervorzurufen, welcher in seiner mäßigen Entwicklung die frappanteste Ähnlichkeit mit der rachitischen Affektion darbietet, während bei einer Steigerung dieses entzündlichen Vorganges die Einschmelzungserscheinungen insbesondere an der Stelle des appositionellen Längenwachstums so sehr überwiegen, daß es zu einer Ablösung der Chondro-Epiphysen von den Diaphysen kommen kann".

Dieser Umstand, daß bei Verfütterung hoher Phosphordosen, solange der „entzündliche" Prozeß ein gewisses Maß nicht überschreitet, dasselbe rachitisähnliche Krankheitsbild entsteht, wie bei Verfütterung minimaler Phosphor- bzw. entsprechender Strontiumdosen und gleichzeitiger mangelnder Kalkzufuhr, weist bereits darauf hin, daß auch bei der durch hohe Phosphordosen erzeugten Skelettveränderung ein Kalkmangel im Spiele sein muß. Da die Versuchstiere aber gewöhnliches, nicht kalkarmes Futter erhielten, so ist es wohl am naheliegendsten anzunehmen, daß es bei der Verfütterung hoher Phosphordosen, ähnlich wie bei den Strontiumfütterungsversuchen, infolge der stärkeren Reizwirkung auf das osteogene Gewebe zu einer relativen Kalkarmut gekommen ist.

Die von Kassowitz konstatierte Tatsache, daß es bei höheren Phosphordosen plötzlich nicht mehr zu reinen Verdichtungserscheinungen im Skelett kommt, wie sie Wegner bei Verfütterung minimaler Phosphordosen beobachtete, sondern zu einem rachitisähnlichen Krank-

[1]) l. c. S. 56.

heitsprozeß mit Wucherungserscheinungen von seiten des Knorpels, des Periostes und des Knochenmarkes, beruht also lediglich darauf, daß mit steigender Phosphordosis die Knochengewebsvermehrung schließlich einen solchen Grad erreicht, daß die in der Nahrung vorhandenen Mengen von Kalk den gesteigerten Kalkbedarf nicht mehr decken können.

Bei der Verfütterung sehr hoher Phosphordosen kommt es schließlich zu einer vermehrten Einschmelzung, die vielleicht als eine Abwehrmaßregel des Organismus aufzufassen ist.

Ich möchte mich mit diesem Vergleich der Phosphor- und der Strontiumsklerose begnügen und verweise im übrigen auf meine Arbeit über Phosphorsklerose und Strontiumsklerose. Aus dem Gesagten geht bereits zur Genüge hervor, daß beide Skeletterkrankungen miteinander eng verwandt sind und mit der menschlichen Rachitis nichts zu tun haben. Beide Krankheitsprozesse sind charakterisiert durch eine hochgradige Sklerose des Skeletts, die dadurch zustande kommt, daß sowohl der Phosphor als auch das Strontium einen starken formativen Reiz auf das osteogene Gewebe ausübt. Der Ausfall der Knorpel- bzw. Knochenverkalkung, der die Ähnlichkeit mit der Rachitis bedingt, ist weder für die Strontiumsklerose noch für die Phosphorsklerose charakteristisch. Zu einer mangelhaften Knorpel- bzw. Knochenverkalkung kommt es vielmehr nur dann, wenn die Kalkzufuhr vermindert ist, oder wenn eine Nahrung mit normalem Kalkgehalt infolge eines hohen Grades der Sklerose zu einer relativ kalkarmen Nahrung wird. Bei der Strontiumsklerose tritt, wie bereits oben erwähnt, ein Kalkmangel schon sehr viel früher ein, weil größere Mengen von Strontium nur auf Kosten des Calciums resorbiert werden können, so daß es nicht gelingt durch Strontiumfütterung eine gleich hochgradige und eine gleichzeitig gut verkalkte Sklerose der Knochen zu erzeugen, wie durch Phosphorfütterung. Die weitgehende Übereinstimmung in dem anatomisch-pathologischen Bilde, das beide Krankheitsprozesse darbieten, ist aus der oben gegebenen Schilderung ersichtlich, so daß ich hier auf eine nochmalige Wiederholung der einzelnen Punkte verzichten kann.

Zum Schluß seien noch zwei nach meinen ersten beiden Publikationen erschienene Arbeiten erwähnt, die sich ebenfalls mit dem Einfluß des Strontiums auf das Skelett wachsender Tiere beschäftigen.

Die erste dieser beiden Arbeiten ist in direkter Abhängigkeit von meinen Strontiumfütterungsversuchen entstanden insofern, als Oehme[1]) ein Schüler Schmorls, die von Stoeltzner aufgestellte Theorie von der zweifachen Bedeutung des Calciums für das Knochenwachstum

[1]) l. c.

nachzuprüfen versucht hat, die sich auf einen früheren Versuch Stoeltzners mit kalkarmer Nahrung und die von mir angestellten Strontiumfütterungsversuche stützt; zu diesen gehörten auch die erst jetzt mitgeteilten, damals schon abgeschlossenen Versuche der vorliegenden Publikation.

Oehme hat 4 zu Beginn des Versuches 5 Wochen alte Hunde kalkarm ernährt, den einen ohne jede weitere Zugabe; bei dem zweiten wurde der zu seiner normalen Entwicklung nötige Kalk in Form von $Ca_3(PO_4)_2$ zugefüttert, und endlich die letzten beiden Tiere erhielten zu ihrer kalkarmen Nahrung solche Mengen von Strontium in Form von $SrHPO_4$, daß sie den Kalkbedarf der beiden Tiere noch etwas übertrafen.

Das Skelett des unter Zugabe von Calciumphosphat kalkarm ernährten Tieres verhielt sich ganz normal, das des allein kalkarm gefütterten Versuchstieres zeigte dieselben Veränderungen, wie sie von anderen Autoren bei der gleichen Versuchsanordnung beobachtet worden waren, nämlich eine hochgradige Osteoporose mit rachitisähnlichen Veränderungen an den Wachstumsgrenzen und am Periost. Und endlich zeigte das Skelett der beiden Tiere, bei denen der in der Nahrung fehlende Kalk durch Zugabe von Strontiumphosphat ersetzt worden war, in allen wesentlichen Punkten dasselbe Krankheitsbild wie ich es bereits in den ersten beiden Mitteilungen meiner Strontiumfütterungsversuche, speziell in der zweiten, geschildert habe (vgl. z. B. Fig. 2, Tafel V, meiner zweiten Mitteilung mit Fig. 2, Tafel VIII der Ohmeschen Publikation).

Auch mein Versuch, in dem ich ein Tier nach Aussetzen der Strontiumfütterung noch 8 Tage mit kalkreicher Nahrung gefüttert habe (Bulldogghund IV), wird durch einen ähnlichen Versuch Oehmes bestätigt. Oehme hat, als bei dem einen seiner kalkarm mit Strontium gefütterten Tiere der Versuch abgebrochen wurde, das andere Tier noch 14 Tage am Leben gelassen und bei diesem das Strontium zwar nicht ganz ausgesetzt, aber auf die Hälfte der bisherigen Menge vermindert und gleichzeitig Kalk in reichlichen Mengen zugefüttert. Durch Herabsetzen der Strontiumdosis und gleichzeitige reichliche Kalkzufuhr hat Oehme ähnliche Versuchsbedingungen geschaffen, wie bei Sr-Dogge IV der vorliegenden Publikation, bei der infolge der sehr kalkreichen Nahrung die Bedingungen für die Resorption des Strontiums sehr ungünstige waren, und infolgedessen eine Beeinflussung des Knochenwachstums durch das Strontium fast ganz unterblieben ist. Die Verringerung der Strontiumdosis und die gleichzeitige Zufuhr sehr reichlicher Kalkmengen kommt daher praktisch einem gänzlichen Fortlassen des Strontiums fast gleich. Oehme bestätigt die von mir gefundene Tatsache, daß nach Aussetzen der Strontiumfütterung und reichlicher Zugabe von Kalk erstens das enchondrale Knochenwachstum wieder in normaler Weise vor sich geht, und daß zweitens eine teilweise sekundäre Verkalkung des sklerotischen größtenteils unverkalkt gebliebenen Knochengewebes eintritt. Der Befund Oehmes weicht nur insofern von dem meinigen ab, als er als Folge der Calciumzufütterung neben der teilweisen Verkalkung lebhafte Resorptionserscheinungen beobachtet hat, die das vorher unter der Wirkung des Strontiums in vermehrter Menge neugebildete Knochengewebe, und zwar sowohl das unverkalkt gebliebene, als auch das sekundär in der Periode der kalkreichen Fütterung teilweise verkalkte, zerstören. Derartige Resorptionsvorgänge habe ich bei Bulldoggenhund IV nicht beobachtet.

Von den beiden unter Strontiumphosphatzugabe kalkarm gefütterten Doggen meiner vorliegenden Publikation zeigt das bei Sr-Dogge I beobachtete Krankheitsbild eine fast völlige Übereinstimmung mit dem der beiden ebenso gefütterten Versuchstiere Oehmes, nur daß es bei meinem Versuchstier erst zum Schluß des Versuches, und nur am distalen Ende der Ulna und den jüngsten Teilen der Epi-



physenknochenkerne zu einem völligen Ausfall der Knorpelverkalkung gekommen ist, während dies bei den Oehmeschen Versuchstieren schon früher der Fall gewesen ist. Der Grund hierfür liegt wohl darin, daß bei den Oehmeschen Versuchstieren wahrscheinlich der Grad der Kalkarmut des Futters noch höher gewesen ist, und die verfütterten Strontiumdosen noch größere gewesen sind.

Ich stellte mit Genugtuung fest, daß Oehme meiner Auffassung, daß das Strontium im Knochensystem die Resorption stark verlangsamt und gleichzeitig die Apposition steigert, vollkommen zustimmt. Dagegen glaubt Oehme in der anatomischen Analyse der Skelettveränderungen in einigen Punkten von der von mir gegebenen Deutung abweichen zu müssen.

Was den Beginn der Sklerose innerhalb der während der Versuchsdauer neu entstandenen Spongiosa betrifft, so muß ich Oehme recht geben, wenn er annimmt, daß der Sklerosierungsprozeß — wenigstens bei Verfütterung höherer Phosphordosen — an der Wachstumsgrenze beginnt. Wie die verschiedene Dichte der einzelnen Strontiumschichten in der Spongiosa von Sr-Dogge I lehrt, ist der Grad der sich entwickelnden Spongiosasklerose sicher zum Teil abhängig von der Höhe der Strontiumdosis, die zur Zeit des Entstehens der betreffenden Spongiosaabschnitte verfüttert wurde.

Außerdem besteht aber zweifellos eine Abhängigkeit des Grades der Spongiosasklerose von dem Alter der betreffenden Spongiosaabschnitte. Die Strontiumwirkung macht sich nämlich nicht nur an der Wachstumsgrenze selbst geltend, sondern es ist auch die um die Spongiosaspangen erfolgende Apposition von Knochengewebe gegenüber der Norm gesteigert. Die hierdurch bedingte Sklerose wird noch dadurch erhöht, daß die normalerweise erfolgende Resorption eines Teiles der Spongiosabalken unterbleibt. Entsprechend ihrem jüngeren Alter kann die Apposition von Knochengewebe in den jüngsten Spongiosaabschnitten noch nicht denselben Grad erreicht haben, wie in den ältesten Abschnitten, wo sie am stärksten ausgebildet ist.

So erklärt es sich auch, daß bei Sr-Dogge I in den jüngsten Spongiosaabschnitten, die Spongiosasklerose eine allmähliche Abnahme nach der Wachstumsgrenze zu zeigt, an der es infolge der geringen Strontiumdosen, die das Tier die ganze letzte Zeit erhalten hatte, nicht mehr zur Ausbildung einer starken sklerotischen Schicht gekommen ist, wie vorher bei der Verfütterung größerer Mengen von Strontium. Mit einer reichlicheren Kalkzufuhr zum Schluß des Versuches kann diese Abnahme der Sklerose nach der Wachstumsgrenze zu bestimmt nicht in Verbindung gebracht werden, da es gerade zum Schlusse des Versuches bei diesem Tier am distalen Ende der Ulna und den jüngsten Abschnitten der Epiphysenknochenkerne zu einem völligen Ausfall der Knorpelverkalkung gekommen ist.

Dasselbe gilt für die Spongiosasklerose der Bulldogghunde II und III,

die entsprechend dem höheren Alter der betreffenden Spongiosaabschnitte an der Grenze der Metaphyse gegen die Diaphyse am stärksten ausgebildet ist und nach der Wachstumsgrenze zu allmählich abnimmt. Eine reichlichere Kalkzufuhr zum Schluß des Versuches war auch bei diesen Tieren nicht anzunehmen.

Bezüglich der zu Beginn des Versuches vorhanden gewesenen alten Spongiosa, muß ich, gestützt auf den Befund bei den 4 Kaninchen 22 bis 25, bei denen der Versuch nur 14 Tage dauerte, die Behauptung aufrecht erhalten, daß auch die alte Spongiosa, ebenso wie die alte Compacta nicht resorbiert wird und gerade in ihren ältesten Teilen zuerst von der Sklerose befallen wird, die von hier aus allmählich nach der Wachstumsgrenze fortschreitet, wo sich die Spongiosa noch ganz normal verhält. So weit sich das aus den Einschlüssen fertiger, gut verkalkter Spongiosabalken schließen läßt, die in die ältesten am stärksten sklerotischen Abschnitte eingebettet sind, scheint auch bei Sr-Dogge I und bei den 3 Bulldogghunden die alte Spongiosa ebenfalls nicht resorbiert, sondern gleichfalls von der Sklerose befallen worden zu sein.

Bei den 4 Kaninchen 22—25 habe ich an den Diaphysenenden eine Auftreibung beschrieben, die nicht an der Wachstumsgrenze selbst, sondern in einiger Entfernung von derselben lokalisiert ist, nämlich dort, wo innerhalb der Spongiosa die Sklerose begonnen hat. Der Annahme Oehmes, daß die Sklerose innerhalb der Spongiosa und die Auftreibung sich deshalb erst in einiger Entfernung von der Wachstumsgrenze findet, weil unter dem Einfluß einer späteren kalkreichen Ernährung der Prozeß der enchondralen Ossification zuletzt in normaler Weise vor sich gegangen und die ursprünglich an der Wachstumsgrenze selbst entstandene Sklerose und Auftreibung mehr in die Diaphyse hineingerückt ist, kann ich nach der Versuchsanordnung und dem Befunde bei den 4 Kaninchen nicht beipflichten (vgl. auch das auf S. 233 u. ff. Gesagte).

Bei Bulldogghund II und III zeigten die ganzen Diaphysenenden in großer Ausdehnung eine Auftreibung, die ihre größte Breite an der Wachstumsgrenze selbst erreichte (vgl. 2. Mitteil. S. 220). Ich stimme Oehme vollkommen zu, daß diese ausgedehnten Verbreiterungen der knöchernen Diaphysenenden auf das Stehenbleiben der ganzen während der Versuchsdauer entstandenen Spongiosa und die hierdurch bedingte Verlängerung der Metaphysen zurückzuführen sind.

Ich wende mich jetzt den Einwänden zu, die Oehme gegen die von Stoeltzner aufgestellte Theorie der Selbststeuerung des Knochenwachstums in bezug auf den jeweiligen Kalkgehalt der Nahrung und die zweifache Bedeutung des Calciums für das Knochenwachstum erhoben hat.



In einer gleichzeitig mit Oehmes Arbeit erschienenen Publikation[1]) habe ich bereits ausführlich erörtert, daß wir uns nach den neueren Untersuchungen, die auch durch den Fütterungsversuch Oehmes mit kalkarmer Nahrung bestätigt werden, zwar das Zustandekommen dieser Selbststeuerung anders vorzustellen haben, als Stoeltzner dies auf Grund seines Versuches mit kalkarmer Nahrung tun mußte, daß aber im übrigen die Stoeltznersche Lehre von der Anpassung des Knochenwachstums an das jeweilige Kalkangebot auch heute noch zu Recht besteht.

Bei Kalkmangel in der Nahrung werden nicht Knochen gebildet, deren Knochengewebe an Menge der Norm entspricht, das aber wegen Kalkmangels größtenteils unverkalkt bleiben müßte, sondern es tritt eine weitgehende Anpassung des Knochenwachstums an die zu geringe Kalkzufuhr ein. Es wird nämlich bei Kalkmangel in der Nahrung durch gesteigerten Umbau und vermehrte Einschmelzung alten Knochengewebes ein immer lockererer Knochen gebildet, dessen Knochengewebe an Menge so vermindert ist, daß es mit den in der Nahrung noch zugeführten und durch gesteigerte Resorption von verkalktem Knochen frei werdenden Kalkmengen noch verkalkt werden kann. Es besteht also tatsächlich, wie von Stoeltzner angenommen wird, eine auf das Calcium eingestellte Selbststeuerung des Knochenwachstums, die bewirkt, daß es trotz Kalkmangels, solange dieser nicht zu hochgradig ist und nicht zu lange anhält, nicht zu einem Auftreten unverkalkten Knochengewebes kommt. Abgesehen davon, daß das Calcium die Fähigkeit besitzt, das Knochengewebe in Form unlöslicher Salze zu imprägnieren, kommt ihm also noch eine zweite Bedeutung für das Knochenwachstum dadurch zu, daß die Menge des zu produzierenden Knochengewebes von dem jeweiligen Kalkangebot abhängig ist.

Wie weiter oben ausgeführt, kommt diese zweite Funktion des Calciums auch dem Strontium zu. Wenn nämlich der fehlende Kalk durch Strontium substituiert wird, so werden Knochen gebildet, deren Knochengewebe gegenüber den porotischen Knochen bei allein kalkarmer Nahrung an Menge ähnlich vermehrt ist, wie bei kalkreicher Nahrung und sogar darüber hinaus, dagegen besitzt das Strontium die zweite Funktion des Calciums, das Knochengewebe in Form unlöslicher Salze zu imprägnieren nur in sehr unvollkommenem Maße.

Zur Erklärung der durch das Strontium bewirkten Steigerung der Apposition habe ich mit Stoeltzner angenommen, daß das Strontium das osteogene Gewebe direkt reizt und in eine stärkere Tätigkeit versetzt. Oehme lehnt diese Deutung ab und glaubt, daß das Strontium die knochenbildenden Zellen lediglich empfindlicher macht für Reize und ihre Wachstumsfähigkeit steigert. Die knochenbildenden Zellen

[1]) Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilk. 6. 1910.



sollen unter der Wirkung des Strontiums auf Reize mit viel stärkerem Ausschlag, mit viel lebhafterer Wucherung und Knochenbildung als normalerweise antworten.

Diese Deutung der Strontiumwirkung würde annehmbar sein, wenn das gesteigerte Knochenwachstum nur dort vor sich gehen würde, wo bereits ohne Strontiumwirkung unter dem Einfluß der gewöhnlichen, das Knochenwachstum regelnden Momente, eine Tendenz zur Knochenanbildung besteht. Dies ist aber nicht der Fall.

Bei allein kalkarmer Nahrung kommt es regelmäßig zu einer hochgradigen Osteoporose. Unter dem Einfluß der gewöhnlichen, das Knochenwachstum regelnden Momente besteht also bei kalkarmer Nahrung die Tendenz, durch hochgradige Resorption einen Knochen zu schaffen, dessen Knochengewebe an Menge so verringert ist, daß es mit den geringen noch zur Verfügung stehenden Kalkmengen ganz verkalkt werden kann. Nach den Gesetzen der Mechanik ist diese Art der Anpassung des Knochenwachstums an ein zu geringes Kalkangebot als zweckmäßig zu bezeichnen. Wenn nun der in der Nahrung fehlende Kalk durch Strontium ersetzt wird, so erfolgt eine völlige Umkehr des bisherigen zweckmäßigen Bauplanes, es entsteht eine Osteosklerose; statt der bei Kalkmangel bestehenden Tendenz zum Abbau ist die Resorption verlangsamt und die Apposition gesteigert.

Gerade an den Stellen, an denen bei Kalkmangel allein unter dem Einfluß der gewöhnlichen, das Knochenwachstum regelnden Momente vermehrte Resorptionserscheinungen auftreten, also sozusagen eine negative Wachstumstendenz besteht, kommt es, wenn bei kalkarmer Nahrung Strontium zugegeben wird, zu einer vermehrten Knochengewebsapposition. Es läßt sich dies sehr schön an den Röhrenknochen von Sr-Dogge II verfolgen, wo als Folge der kalkarmen Nahrung die Knochengewebseinschmelzung in der alten Compacta gesteigert war; hier ist unter der Wirkung des Strontiums sekundär eine Ausfüllung der Resorptionsräume durch dichtes osteoides Knochengewebe erfolgt. An der Grenze der Diaphysen gegen die Metaphysen, wo normalerweise auch ein negativer Wachstumsreiz besteht, ist bei Strontiumfütterung die Resorption der Spongiosa fast aufgehoben, und bei den meisten meiner Versuchstiere ist die Knochengewebsapposition gerade dort am stärksten gesteigert. Auch an der Innenfläche der Corticalis und im Markraum selbst, wo normalerweise ebenfalls ein negativer Wachstumsreiz besteht, ist unter dem Einfluß des Strontiums die Resorption verlangsamt und eine Wucherung des Endostes eingetreten.

Wenn wir an Stellen, an denen ohne Strontiumzugabe unter dem Einfluß der gewöhnlichen, das Knochenwachstum regelnden Momente eine negative Wachstumstendenz besteht, durch die Wirkung des Strontiums eine vermehrte Knochengewebsneubildung eintreten sehen, so kann dies



nicht dadurch erklärt werden, daß das Strontium nur die Wachstumsfähigkeit der knochenbildenden Zellen steigert. Das Wachstum müßte dann immer in derselben Richtung wie vorher gesteigert sein, was nicht der Fall ist, vielmehr weicht unter der Wirkung des Strontiums das Knochenwachstum von dem Bauplan ab, der durch die gewöhnlichen, das Knochenwachstum regelnden Momente bedingt wird. Diese Änderung des Wachstumsmodus wird meines Erachtens am besten durch die Annahme erklärt, daß das Strontium neben der Verlangsamung der Resorption einen starken formativen Reiz auf das osteogene Gewebe ausübt, der auch an Stellen, an denen sonst eine negative Wachstumstendenz vorhanden ist, zu einer vermehrten Knochenneubildung führen kann. Dort, wo schon ohne Strontiumzugabe eine positive Wachstumstendenz besteht, erfährt diese durch den gleichgerichteten formativen Reiz des Strontiums noch eine Steigerung, so daß beispielsweise an den durch den Zug der Muskeln, Sehnen und Fascien mechanisch besonders beanspruchten Stellen die periostalen Knochengewebswucherungen eine ganz enorme Ausdehnung erreichen können. Die Steigerung der Apposition ist aber nicht nur auf solche mechanisch besonders beanspruchten Stellen beschränkt, vielmehr kommt es unter dem Einfluß des Strontiums im ganzen Skelett nicht wie bei allein kalkarmer Nahrung zu einer starken Verminderung der Knochengewebsmenge, sondern zu einer hochgradigen Osteosklerose, die nur zum Teil auf einer Verlangsamung der Resorption beruht, im übrigen aber auf die Steigerung der Apposition durch den formativen Reiz des Strontiums auf das osteogene Gewebe zurückzuführen ist. Die Apposition ist also nicht, wie Oehme annimmt, nur lokal gesteigert.

In Anbetracht dessen, daß nach der Stoeltznerschen Theorie dem Calcium ein ähnlicher Wachstumsreiz auf das osteogene Gewebe zukommen soll, wie dem Strontium, hat Oehme versucht, durch gleichzeitige Darreichung reichlicher Kalkmengen eine Summierung der Reizwirkung des Calciums und des Strontiums auf das osteogene Gewebe zu erzielen. Daß es zu einer Summierung beider Reizwirkungen kommen würde, war bereits nach dem verschiedenen Grade der Sklerose, den die neugeborenen Kaninchen meiner ersten Mitteilung darboten, nicht zu erwarten, da bei diesen, je mehr Calcium auf die Knochen übergegangen war, die Strontiumwirkung um so stärker zurücktrat. Wie meine Strontiumfütterungsversuche bei verschiedenem Kalkgehalt der Nahrung lehren, kommt es aus dem Grunde nicht zu einer Summierung beider Reizwirkungen, weil größere Mengen von Strontium nur auf Kosten des Calciums resorbiert werden können, und daher, je mehr Calcium gleichzeitig im Verhältnis zum Strontium in der Nahrung vorhanden ist, die Bedingungen für eine Substitution des Calciums durch das Strontium um so ungünstiger werden. Wenn also Oehme bei einer

solchen Versuchsanordnung durch gleichzeitige reichliche Kalkzufuhr eine Zunahme der Sklerose nicht auftreten sah, so spricht dies keineswegs gegen die von Stoeltzner beiden Elementen zugeschriebene Reizwirkung auf das osteogene Gewebe. Oehme hat in seinem Versuch die Bedingungen für eine Resorption von Strontium noch dadurch sehr ungünstig gestaltet, daß er nur die Hälfte der bis dahin verfütterten Strontiummenge gab, und hierdurch bei gleichzeitig sehr reichlicher Kalkzufuhr eine Versuchsanordnung geschaffen hat, die praktisch einem völligen Fortlassen des Strontiums fast gleich kommt.

Während ich selbst nach Fortlassen des Strontiums bei kalkreicher Ernährung eine nachträgliche Verkalkung der vorher unter der Strontiumwirkung gebildeten großen Mengen überwiegend unverkalkt gebliebenen Knochengewebes, aber keine vermehrten Resorptionserscheinungen beobachtet habe, sah Oehme bei ähnlicher Versuchsanordnung unter dem Einfluß einer kalkreichen Ernährung eine vermehrte Einschmelzung des sklerotischen Knochengewebes eintreten. Wenn hier unter dem Einfluß nachträglicher kalkreicher Ernährung eine vermehrte Knochengewebsresorption eingesetzt hat, so kann auch dies nicht gegen die von Stoeltzner aufgestellte Theorie der Selbststeuerung des Knochenwachstums bzw. der zweifachen Bedeutung des Calciums für das Knochenwachstum sprechen, sondern gerade weil die Selbststeuerung des Knochenwachstums auf das Calcium eingestellt ist, so daß es normalerweise auch bei Kalkmangel nicht zu dem Auftreten größerer Mengen osteoiden Knochengewebes kommt, zeigt der Organismus nach dem Fortlassen des Strontiums bei kalkreicher Ernährung das Bestreben, die Knochengewebsmenge wieder einem normalen Kalkangebot anzupassen. Hierzu ist, da der Organismus unter der Reizwirkung des Strontiums auf das osteogene Gewebe von dem normalen Wachstumsmodus der Knochen, wie er durch die gewöhnlichen, das Knochenwachstum regelnden Momente bedingt wird, sehr erheblich abgewichen ist, ein völliger Umbau des Knochens notwendig.

Endlich beruft sich Oehme noch auf den von W. Heubner[1]) und Lipschütz[2]) erhobenen Einwand gegen die Stoeltznersche Theorie von der zweifachen Bedeutung des Calciums für das Knochenwachstum. Heubner und Lipschütz sehen nämlich in ihren Fütterungsversuchen mit phosphorarmer Nahrung bei genügender Kalkzufuhr die eigentliche Probe auf die Richtigkeit der Stoeltznerschen Theorie, weil hier eine exakte Trennung der postulierten beiden Komponenten der Calciumwirkung vorgenommen ist. Wegen Mangels an Phosphat-Ionen

[1]) W. Heubner, Versuche über den Phosphorumsatz des wachsenden Organismus. Verhandl. der 26. Vers. d. Ges. f. Kinderheilk. Salzburg 1909.

[2]) A. Lipschütz, Untersuchungen über den Phosphorhaushalt des wachsenden Hundes. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 62, 238. 1910.



kann das Calcium sich in der osteoiden Substanz nicht ablagern, dagegen wohl die ihm von Stoeltzner zugeschriebene Reizwirkung auf das osteogene Gewebe geltend machen, so daß bei einem Versuch mit phosphorarmer Ernährung eine über das normale hinausgehende Menge unverkalkter Knochensubstanz zu erwarten wäre.

Ich kann diesen Schluß als zwingend nicht anerkennen. Wenn es bei phosphorarmer Ernährung nicht zu dem Auftreten abnormer Mengen osteoiden Knochengewebes gekommen ist, so beweist dies nur, daß, wenn die zweite für die Verkalkung der Knochen notwendige Komponente, die Phosphorsäure, in zu geringem Maße vorhanden ist, eine ähnliche Anpassung der Knochengewebsmenge an das zu geringe Phosphorangebot zustande kommt, wie bei Kalkmangel in der Nahrung an das zu geringe Kalkangebot; das eine schließt aber das andere nicht aus. Die aus den Versuchen von Heubner und Lipschütz sich ergebende äußerst wichtige Tatsache, daß das Knochenwachstum auch von dem jeweiligen Phosphorangebot abhängig ist, findet eine gewisse Bestätigung durch Versuche Wegners. Dieser hat nämlich nicht nur nach der Fütterung minimaler Dosen elementaren Phosphors, sondern auch nach Verfütterung von phosphoriger Säure und von Phosphorsäure allerdings in Gaben, die das 800—1000fache der von ihm verfütterten Phosphordosen betrugen, bei wachsenden Tieren eine Verdichtung der während der Versuchsdauer neugebildeten Knochensubstanz beobachtet.

Der zweite Autor, der sich nach mir mit dem Einfluß des Strontiums auf das Skelett wachsender Tiere beschäftigt hat, ist Cagnetto[1]). Über die experimentellen Untersuchungen Cagnettos liegt mir nur ein kurzer Bericht über einen Vortrag vor, den dieser Autor auf dem ersten internationalen Pathologenkongreß im Jahre 1911 in Turin gehalten hat. Ob Cagnetto meine beiden ersten im Jahre 1909 erschienenen Mitteilungen bekannt gewesen sind, ist aus dem Bericht nicht ersichtlich.

Als Folge von Strontiumfütterungen an wachsende Tiere beobachtete Cagnetto gleich mir eine schwere Skeletterkrankung, die er wegen der Ähnlichkeit sowohl bezüglich des pathologisch-anatomischen Krankheitsbildes, als auch des chemischen Verhaltens der Knochen ebenfalls mit der menschlichen Rachitis vergleicht.

In Anbetracht der großen Ähnlichkeit beider Krankheitsprozesse stellte Cagnetto noch Untersuchungen darüber an, ob auch der Repa-

[1]) G. Cagnetto, Lesioni tardive dello scheletro in seguito a sospensione di lungo trattamento con sali di stronzio e loro rapporto con le alterazioni nel ricambio del calcio. Atti del I. Congresso internationale dei Patologi. Torino 2.—5. Oktober 1911. Torino 1912. p. 298.

rationsprozeß bei beiden in gleicher Weise verläuft. Mit dieser Frage beschäftigte sich der mir vorliegende Vortrag Cagnettos.

Als Versuchstiere wurden ganz junge Hühner und weiße Ratten verwendet, bei denen nach lange Zeit hindurch fortgesetzter Strontiumfütterung das Strontium ausgesetzt wurde. Die längste Beobachtungszeit nach dem Fortlassen des Strontiums betrug damals 36 Tage. Nach dem Aussetzen des Strontiums erhielten die Versuchstiere ein kalkreiches Futter; ob während der Strontiumfütterung ebenfalls eine kalkreiche Nahrung gegeben wurde, und in welchen Mengen das Strontium verabfolgt worden war, wird in dem kurzen Bericht nicht gesagt.

Abgesehen davon, daß an den Wachstumsgrenzen und im Mark wieder normale Verhältnisse Platz griffen, beobachtete Cagnetto als wichtigste Folge des Aussetzens der Strontiumfütterung, daß das massenhafte osteoide Knochengewebe trotz der kalkreichen Ernährung nicht verkalkte, sondern zum größten Teil zerstört wurde, und zwar wurde die Knochengewebsmenge durch die vermehrte Einschmelzung nicht nur auf das physiologische Maß reduziert, sondern weit darüber hinaus, so daß es zu einer hochgradigen Porose der vorher sklerotischen Knochen kam. Cagnetto gibt aber selbst an, daß diese sekundäre Osteoporose nur bei denjenigen Tieren einen höheren Grad erreichte, die infolge des vorhergegangenen Versuches in ihrem Ernährungszustande am meisten heruntergekommen waren, während sie weniger stark ausgebildet war, wenn der Ernährungszustand der Tiere sich rasch besserte.

Während die Abheilung der Rachitis damit beginnt, daß zunächst das unverkalkt gebliebene und in vermehrter Menge vorhandene rachitische Knochengewebe kalkaufnahmefähig wird und verkalkt, so daß bei abheilender Rachitis anfangs abnorm dicke sklerotische Knochen entstehen, und erst später durch allmählichen Umbau und Resorption die Knochengewebsmenge auf das physiologische Maß reduziert wird, kam es in den Versuchen Cagnettos bei der Strontiumsklerose nach dem Aussetzen des Strontiums trotz kalkreicher Ernährung nicht zu einer Verkalkung des osteoiden Gewebes, sondern zu einer vermehrten Einschmelzung desselben und sogar zu einer hochgradigen Osteoporose.

Wie Cagnetto annimmt, bleibt das vorher unter der Wirkung des Strontiums entstandene osteoide Knochengewebe trotz reichlicher Kalkzufuhr unverkalkt, weil es nicht imstande ist, den Kalk zu deponieren. Nach meinen Untersuchungen ist das Gegenteil der Fall, denn erstens bleibt bereits das während der Strontiumfütterung neugebildete Knochengewebe nicht ganz unverkalkt, sondern es verkalkt in dem Maße als noch Kalk resorbiert wird; es kann sogar, wenn nur wenig Calcium durch Strontium substituiert wird, noch zur Ausbildung sklerotischer und doch vollständig verkalkter Knochen kommen (3. Wurf der Kaninchenmutter II), wenn auch dann die Sklerose infolge der geringeren zur Resorption kommenden Mengen von Strontium viel geringer ist. Zweitens habe ich bei Bulldogghund IV nach dem Aussetzen der Strontiumfütterung bei kalkreicher Ernährung eine sehr erhebliche nachträgliche Verkalkung des osteoiden Knochengewebes sowohl in der Corticalis als auch in der osteoidsklerotischen Spongiosa beobachtet; ver-



mehrte Einschmelzungserscheinungen fehlten. Auch mit dem einen Versuch Oehmes, in dem bei Herabsetzung der Strontiumdosis 14 Tage lang reichlich Kalk verabfolgt wurde, steht diese Anschauung Cagnettos in Widerspruch. Oehme beobachtete nämlich bei dieser Versuchsanordnung gleich mir eine teilweise nachträgliche Verkalkung des osteoiden Knochengewebes.

Außer der Anverkalkung hatte aber Oehme in dem erwähnten Versuch als Folge der kalkreichen Fütterung das Einsetzen von Erscheinungen einer gesteigerten Resorption beobachtet, die ich, nach allerdings nur 8 Tage langem Aussetzen des Strontiums, bei Bulldogghund IV vermißt habe. Diese Beobachtung Oehmes findet ihre Bestätigung durch die Versuche Cagnettos, in denen es nach dem Fortlassen des Strontiums bei kalkreicher Ernährung schließlich sogar zu einer hochgradigen Osteoporose gekommen war.

Etwas ganz Ähnliches habe ich bei der kongenitalen Strontiumsklerose in den Knochen einiger neugeborener Kaninchen beobachtet und in der 1. Mitteilung[1]) beschrieben. Besonders bei Kaninchen 5 fanden sich hochgradige Resorptionserscheinungen im ganzen Skelett, die offenbar erst sekundär eingesetzt und das vorher sklerotische Knochengewebe zum größten Teil zerstört hatten. Dementsprechend habe ich damals bei Kaninchen 5 von einer sekundären Porose gesprochen, und diese als einen über das Ziel hinausschießenden Reparationsprozeß gedeutet. Die nach Aussetzen der Strontiumfütterung erfolgende hochgradige Einschmelzung und Zerstörung der vorher sklerotischen Knochen in den Versuchen Cagnettos ist wohl ebenso aufzufassen.

Wie oben bei dem Vergleich der Strontiumsklerose mit der menschlichen Rachitis bereits ausgeführt wurde, können beide Krankheitsprozesse nicht miteinander identifiziert werden, vielmehr gleicht die Strontiumsklerose am meisten der Phosphorsklerose. Auf Grund meiner Untersuchungen kann ich die Anschauung Cagnettos, daß das osteoide Knochengewebe der Strontiumsklerose nicht kalkaufnahmefähig ist, nicht bestätigen; dasselbe zeigt auch der eine Versuch Oehmes mit nachträglicher reichlicher Kalkzufuhr. Gerade durch die Kalkaufnahmefähigkeit unterscheidet sich das bei Strontiumfütterungen auftretende osteoide Gewebe von dem rachitischen, das trotz reichlicher Zufuhr und Resorption von Kalk nicht imstande ist, sich mit Kalksalzen zu imprägnieren. Auch der verschiedene Ablauf des Reparationsprozesses bei beiden Krankheiten, wie er durch Cagnetto festgestellt wurde, spricht, soweit er überhaupt einen Schluß in dieser Richtung zuläßt, jedenfalls nicht für eine Identität der Strontiumsklerose und der menschlichen Rachitis.

[1]) Vgl. 1. Mitteilung l. c. S. 507 und 549.



Da, wie oben ausgeführt, das Strontium bezüglich seiner Wirkung auf das Knochengewebe mit dem Phosphor eine sehr große Ähnlichkeit hat, schien die Möglichkeit gegeben, das Strontium bei den gleichen Knochenerkrankungen therapeutisch zu verwenden, bei denen bisher die Phosphortherapie üblich war, vor allem bei Rachitis. Wegen der im Vergleich zum Phosphor sehr geringen Giftwirkung des Strontiums würde ein solcher Ersatz des Phosphors durch das Strontium von größtem Vorteil gewesen sein.

Der günstige Einfluß des Phosphors auf den rachitischen Krankheitsprozeß beruht aber, wie ich a. a. O.[1]) ausführlich erörtert habe, nicht, wie Kassowitz[2]), der Urheber der Phosphortherapie bei Rachitis angenommen hatte, auf der sklerosierenden Wirkung des Phosphors, sondern darauf, daß der Phosphor die den rachitischen Krankheitsprozeß bedingende Störung des intermediären Stoffwechsels in dem Sinne günstig beeinflußt, daß das vorher nicht kalkaufnahmefähige rachitische Knochengewebe in den Stand gesetzt wird, sich mit Kalksalzen zu imprägnieren. Nach den Untersuchungen von Schabad[3]) scheint übrigens selbst diese Wirkung dem Phosphor nur in Verbindung mit dem Lebertran zuzukommen, dessen günstigen Einfluß auf die Kalkaufnahmefähigkeit des rachitischen Knochengewebes er steigert.

Abgesehen davon, daß die Heilwirkung des Phosphors bei Rachitis gar nicht auf den sklerosierenden Einfluß desselben auf das Knochengewebe zurückzuführen ist, erscheint es aussichtslos, eine Heilung der Rachitis durch eine Sklerosierung der Knochen erzielen zu wollen, da die rachitische Erkrankung der Knochen nicht auf einem Mangel an Knochengewebe, sondern auf einem Ausbleiben der Verkalkung beruht. Da kein Grund zu der Annahme vorhanden ist, daß das Strontium die Kalkaufnahmefähigkeit des rachitischen Knochengewebes in ähnlich günstiger Weise beeinflußt, wie der Phosphor-Lebertran, so ist zu erwarten, daß bei bestehender Rachitis auch das Knochengewebe einer künstlich durch Strontium erzeugten Sklerose unverkalkt bleibt.

Eine therapeutische Verwendung des Strontiums bei Rachitis erscheint demnach unzweckmäßig, dagegen muß das Strontium wegen seiner die Resorption hemmenden und die Apposition steigernden Wirkung bei allen denjenigen krankhaften Zuständen des Knochengewebes mit Vorteil verwendet werden können, bei denen infolge einer vermehrten Knochengewebseinschmelzung oder einer mangelhaften Apposition die

[1]) Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilk. **6**, 1910.

[2]) M. Kassowitz, Die Phosphorbehandlung der Rachitis. Zeitschr. f. klin. Medizin **7**. 1884.

[3]) I. A. Schabad, Phosphor, Lebertran und Sesamöl in der Therapie der Rachitis. Zeitschr. f. klin. Medizin **69**. 1910.





Knochengewebsmenge abnorm gering ist, und deshalb die Erzeugung einer Sklerose wünschenswert erscheint.

Für eine therapeutische Verwendung des Strontiums kämen deshalb Zustände von Osteoporose, und vor allem mangelhafte Callusbildung in Frage. Besonders aussichtsreich erschien mir die Strontiumtherapie bei der Osteogenesis imperfecta (Osteopsathyrosis), die auf eine mangelhafte Apposition bei normaler, vielleicht sogar gesteigerter Resorption zurückzuführen ist. Ein Erfolg der Strontiumtherapie bei der Osteopsathyrosis wäre um so wertvoller gewesen, als wir für diese Erkrankung eine befriedigende Therapie bisher noch nicht besitzen.

Bei der praktischen Durchführung der Strontiumtherapie war zu berücksichtigen, daß die Strontiumsklerose um so stärker zurücktritt, je mehr gleichzeitig Kalk zugeführt wird: am stärksten ist die Sklerose bei kalkarmer Nahrung, bei sehr kalkreicher Nahrung kommt die Strontiumwirkung fast gar nicht mehr zur Geltung. Es beruht dies, wie oben ausgeführt wurde, darauf, daß die Resorption erheblicher Mengen von Strontium wahrscheinlich nur auf Kosten des Calciums möglich ist. Infolgedessen wird zwar, je mehr Calcium durch Strontium substituiert wird, die Sklerose um so stärker, aber gleichzeitig bleibt das Knochengewebe zum größten Teil unverkalkt, und zwar entspricht der Grad der Kalkverarmung des Skeletts nicht der geringeren Resorption von Kalk, sondern es entwickelt sich infolge der durch die Reizwirkung des Strontiums auf das osteogene Gewebe bedingten Steigerung der Knochengewebsneubildung, je mehr Strontium resorbiert wird, ein um so höherer Grad relativer Kalkarmut.

Es gibt aber, wie z. B. der 3. Wurf der Kaninchenmutter II und wenn auch nicht in demselben Maße der Befund bei Sr-Dogge III lehrt, sozusagen ein gewisses Optimum des Mengenverhältnisses zwischen Calcium und Strontium, bei dem nur so viel Calcium durch Strontium substituiert wird, daß durch die geringen Mengen resorbierten Strontiums nur ein solcher Grad von Sklerose erzeugt wird, daß alles Knochengewebe mit den noch zur Resorption gekommenen Kalkmengen vollständig verkalkt werden kann.

Hiernach würde sich bei niedrigen Strontiumdosen und nicht besonders kalkreicher Ernährung noch eine, wenn auch nicht sehr hochgradige Sklerose erzeugen lassen, deren Knochengewebe gut verkalkt ist.

Ein sehr viel höherer Grad von Sklerose mußte sich aber erzielen lassen, wenn man zuerst bei nicht besonders kalkreicher oder gar kalkarmer Kost durch hohe Strontiumdosen eine starke Vermehrung des Knochengewebes hervorruft, das zunächst wegen Kalkmangels größtenteils unverkalkt bleibt. Da dieses osteoide Knochengewebe kalkaufnahmefähig ist, und, wie ich auf Grund des bei Bulldogghund IV angestellten Versuches annehmen mußte, bei nachträglicher Kalkzufuhr

auch verkalkt, so mußte es gelingen, durch spätere kalkreiche Ernährung das in der Periode der Strontiumfütterung massenhaft neugebildete, aber nur infolge Kalkmangels unverkalkt gebliebene Knochengewebe sekundär zur Verkalkung zu bringen.

Diesen zweiten Weg habe ich, da er einen sehr viel stärkeren Erfolg versprach, in einer früheren Arbeit[1]) für die Durchführung der Strontiumtherapie empfohlen.

Wegen Mangels an geeigneten Fällen habe ich selbst bis jetzt noch keine therapeutischen Versuche mit Strontium anstellen können. Inzwischen ist dies aber von anderer Seite geschehen; in einer soeben erschienenen Arbeit berichtet nämlich Scholz[2]) über einen Fall von Osteopsathyrosis, den er mit Strontium behandelt hat.

Es handelte sich um ein $1^1/_2$ Jahr altes Kind, das Zeichen einer mäßigen Rachitis darbot und in Behandlung kam, weil es noch nicht stehen konnte. Im Laufe des ersten Jahres der Beobachtung erlitt das Kind 6 Spontanfrakturen, die eine außerordentlich schnelle relative Heilung zeigten. Im Röntgenbild erwies sich die Corticalis als mangelhaft entwickelt, die Oberschenkel waren verschieden stark gebogen, am Becken bestand eine besonders in der letzten Zeit deutlich gewordene osteomalacische Impression, die Knorpelknochengrenzen waren scharf, was zu Beginn der Beobachtung nicht der Fall gewesen war.

Nachdem andere therapeutische Maßnahmen versagt hatten, wurde mit der Strontiumtherapie begonnen. Es wurde 5 Wochen lang bei durchaus nicht kalkarmer Kost Strontium in ziemlich hohen Dosen gegeben, und zwar anfangs 2 g, dann 3 g und zuletzt sogar 4 g Strontium lacticum p. d. Drei Wochen nach Beginn der Strontiumtherapie war noch eine Spontanfraktur eingetreten, im übrigen waren während der Verabreichung des Strontiums, wie nach meinen Tierexperimenten zu erwarten war, infolge vermehrter periostaler Auflagerungen die Knochen plumper geworden, die Callusbildung an den Frakturstellen war ebenfalls vermehrt und die unteren Extremitäten waren gegen früher biegsamer geworden. Dann wurde das Strontium ausgesetzt und mit der Darreichung von Calcium lacticum in Dosen von anfangs 3, dann 4 g p. d. begonnen. Elf Tage nach dem Aussetzen der Strontiumtherapie trat eine Fraktur am linken Oberschenkel ein. Als nach 4 wöchentlicher Darreichung von Calcium lacticum sich wieder eine Fraktur des linken Oberschenkels ereignete, wurde nochmals die Strontiumtherapie eingeleitet und abwechselnd mit der Darreichung von Calcium lacticum noch 14 Tage fortgesetzt, ohne daß eine Verminderung der Knochenbrüchigkeit eingetreten wäre. Es wurde deshalb von einer weiteren Strontium- bzw. Calciumtherapie abgesehen.

In den folgenden 3 Monaten erhielt das Kind als Nahrung rohe Ziegenmilch und gemischte Kost. Der Knochenstatus blieb bei diesem Regime unverändert. Dann wurde 4 Monate hindurch nach dem Vorgange von Cramer bei Osteomalacie eine Ernährung mit der Milch einer kastrierten Ziege durchgeführt, unter welcher Behandlung eine gewisse Besserung einsetzte und eine Konsolidierung der Oberschenkelfrakturen erfolgte, wenn auch die Geschweiftheit des Knochens und die Dünne seiner Corticalis sowie die osteomalacische Impression des Beckens nicht erlaubte, von einer Heilung des Krankheitszustandes zu sprechen. Im Laufstuhl begann das Kind sich auf die Beine zu stellen und sich fortzubewegen.

[1]) Ergebnisse d. inn. Medizin u. Kinderheilk. 6, 191. 1910.

[2]) L. Scholz, Über Osteopsathyrosis, ein Beitrag zur Wirkung des Strontiums beim Menschen. Jahrb. f. Kinderheilk. 76, 30. 1912.



Hiernach wurde nochmals ein Versuch mit der Strontiumtherapie gemacht und für 12 Tage Strontium lacticum diesmal in sehr hohen Dosen (5 g pro die) verabfolgt mit dem Resultat, daß eine zunehmende Mattigkeit und Ängstlichkeit beim Laufen im Laufstuhl eintrat und starke Schmerzen sich einstellten.

Das Resultat der von Scholz durchgeführten Strontiumtherapie war also keineswegs günstig, doch glaube ich, daß wir noch keinen Grund haben, die Strontiumtherapie bei der Osteopsathyrosis deshalb ganz zu verwerfen.

Zunächst handelte es sich nämlich in dem Fall von Scholz um ein rachitisches Kind. Es wird zwar angegeben, daß im Röntgenbilde die vorher unscharfe Knorpelknochengrenze um die Zeit, als mit der Strontiumtherapie begonnen wurde, bereits ein normales Verhalten zeigte. Scholz selbst scheint es aber trotzdem nicht ganz ablehnen zu wollen, daß in seinem Falle doch Beziehungen zur Rachitis bestehen. Es würde dann das Kalklosbleiben des unter der Strontiumwirkung neugebildeten Knochengewebes trotz nachträglicher reichlicher Kalkzufuhr ohne weiteres verständlich sein; vielleicht ist auch die Besserung des Krankheitszustandes unter Verabreichung der Milch der kastrierten Ziege ebenfalls auf eine günstige Beeinflussung des rachitischen Krankheitsprozesses zurückzuführen. Höchst wahrscheinlich handelt es sich also um einen Fall von Osteopsathyrosis, dessen besonders schwerer Verlauf durch eine Komplikation mit Rachitis bedingt war.

Was die Art der Durchführung der Strontium-Therapie in dem vorliegenden Fall betrifft, so ist darüber folgendes zu sagen.

Bei der von mir empfohlenen Methode der Durchführung der Strontiumtherapie wird zunächst durch die Darreichung hoher Strontiumdosen eine Sklerose erzeugt, deren Knochengewebe aber, solange die Strontiumfütterung fortgesetzt wird, wegen der geringeren Resorption von Kalk größtenteils unverkalkt bleiben muß; das ist gewiß ein Nachteil, aber immerhin muß bereits die vermehrte Anbildung osteoider Substanz die Knochenbrüchigkeit herabsetzen und gerade dieses das Krankheitsbild der Osteopsathyrosis beherrschende Symptom bessern. Diese Verabreichung hoher Strontiumdosen darf natürlich nur relativ kurze Zeit fortgesetzt werden, weil sich sonst als Folge der Strontiumfütterung eine neue schwere Skelettveränderung ausbildet, wie bei der vorher knochengesunden Sr-Dogge I, die bei kalkarmer Ernährung und Verfütterung relativ geringerer Mengen von Strontium bereits nach 45 Tagen einen bedenklichen Krankheitszustand zeigte.

Scholz hat bei gewöhnlicher nicht besonders kalkarmer Kost Strontium in hohen Dosen, im ersten Versuch bis zu 4 g Strontium lacticum pro die, gegeben. Da wahrscheinlich größere Mengen von Strontium nur auf Kosten des Calciums resorbiert werden können, und die Bedingungen für die Resorption des Strontiums um so günstiger werden,

je weniger Calcium die Nahrung im Verhältnis zum Strontium enthält, so ist es hier bei den hohen Strontiumdosen, die bei gewöhnlicher Nahrung verabfolgt wurden, ähnlich wie bei kalkarmer Nahrung und geringen Strontiumdosen zur Resorption erheblicher Mengen von Strontium auf Kosten des Calciums gekommen. Dementsprechend ist es wie im Tierversuch (Sr-Dogge I) unter der Wirkung des Strontiums zu einer hochgradigen Knochengewebsneubildung gekommen, die zunächst wegen Kalkmangels unverkalkt bleiben mußte.

Es ist also tatsächlich durch die Darreichung hoher Strontiumdosen eine enorm gesteigerte Knochengewebsneubildung, die bei der Osteopsathyrosis gerade zu wünschen übrig läßt, erreicht worden.

In Anbetracht der hochgradigen Skelettveränderungen und des schweren Krankheitsbildes, das die Sr-Dogge I darbot, erscheint es aber nicht unbedenklich, es erst zu einer derartig hochgradigen Sklerose kommen zu lassen, wie sie Scholz durch 5 Wochen lang fortgesetzte Darreichung hoher Strontiumdosen wahrscheinlich erzielt hat. Es wird sich empfehlen mit der Verfütterung hoher Strontiumdosen, die bei gewöhnlicher Nahrung mit Sicherheit rasch zu starker Knochengewebsneubildung führt, nicht zu lange fortzufahren, sondern bald mit der Zufuhr von Kalk zu beginnen.

Auch ist es ratsam, nicht gar zu hohe Strontiumdosen zu geben, da sonst wegen der starken Knochengewebswucherung erhebliche Schmerzen eintreten können. Als später nochmals ein Versuch mit der Strontiumtherapie gemacht wurde und für 12 Tage 5 g Strontium lacticum pro die gegeben wurden, entwickelte sich nämlich bei dem Kinde klinisch dasselbe schwere Krankheitsbild, wie ich es bei Sr-Dogge I geschildert habe. Das Kind zeigte zunehmende Mattigkeit und beim Laufen im Laufstuhl größere Ängstlichkeit, vor allem traten starke Schmerzen auf, die wohl wie bei Sr-Dogge I auf die starken periostalen Knochengewebswucherungen zurückzuführen sind.

In der zweiten Periode sollte das massenhaft vorhandene osteoide Knochengewebe nach Aussetzen des Strontiums durch nachträgliche reichliche Kalkzufuhr zur Verkalkung gebracht werden. Wie Scholz angibt, ist die Verkalkung aber nicht in der gewünschten Weise eingetreten. Das Ausbleiben der Verkalkung ist, wie bereits oben erwähnt, wahrscheinlich auf das gleichzeitige Bestehen einer Rachitis zurückzuführen. Außerdem hatte aber, was noch bedenklicher erscheint, nach der 4wöchentlichen Darreichung des Calcium lacticum die Knochenbrüchigkeit nicht abgenommen, sondern sogar zugenommen, so daß es bei den geringsten ungeschickten Bewegungen des Kindes zu Knochenbrüchen an den Oberschenkeln kam.

Eine Erklärung hierfür geben vielleicht die mir damals noch nicht



vorliegenden Beobachtungen Oehmes und Cagnettos, die nach dem Aussetzen der Strontiumdarreichung bei kalkreicher Nahrung eine nachträgliche Zerstörung des sklerotischen Knochengewebes sahen, die in den Versuchen Cagnettos — allerdings nur bei in ihrem Ernährungszustand stark reduzierten Versuchstieren — zu einer hochgradigen Porose geführt hat. Es ist nicht ausgeschlossen, daß das vermehrte Auftreten von Knochenbrüchen bei dem osteopsathyrotischen Kinde gerade nach der Periode der kalkreichen Ernährung ebenfalls auf eine vermehrte Einschmelzung des vorher unter der Strontiumwirkung gebildeten osteoidsklerotischen Knochengewebes zurückzuführen ist. Ich selbst habe bei Bulldogghund IV nach dem Aussetzen des Strontiums und kalkreicher Ernährung eine solche Einschmelzung des sklerotischen Knochengewebes nicht beobachtet, sondern eine sekundäre Verkalkung desselben eintreten sehen.

Wenn wir berücksichtigen, daß es bei zu hoher Strontiumdosis oder zu langer Fortsetzung der Strontiumdarreichung leicht zur Ausbildung einer neuen schweren Knochenerkrankung kommen kann und wenn wir außerdem mit der Möglichkeit rechnen müssen, daß die bei Verfütterung hoher Strontiumdosen sich rasch entwickelnden großen Mengen osteoiden Knochengewebes bei nachträglicher kalkreicher Ernährung wieder eingeschmolzen werden, so erscheint es zweckmäßiger für die Durchführung der Strontiumtherapie den anderen oben angegebenen Weg einzuschlagen, auf dem sich allerdings nur eine geringere Sklerose erzeugen läßt, deren Knochengewebe aber ganz oder fast vollständig verkalkt ist. Man würde dann bei gewöhnlicher Nahrung nur so viel Strontium geben dürfen, daß die Vermehrung des Knochengewebes nur einen solchen Grad erreicht, daß alles Knochengewebe noch verkalkt werden kann. Bei dem osteopsathyrotischen Kinde von Scholz würde beispielsweise $^1/_2$ g, höchstens 1 g Strontium lacticum bei gewöhnlicher Nahrung vielleicht schon ausreichend gewesen sein, um eine geringe, aber gut verkalkte Sklerose der Knochen zu erzeugen. Diese Methode hat vor allem auch den Vorteil, daß man nicht erst wie bei der anderen Art der Durchführung der Strontiumtherapie einen immerhin schwer pathologischen Zustand der Knochen zu setzen braucht, sondern gleich einen gut verkalkten, wenn auch weniger hochgradig sklerotischen Knochen erhält.

Schlußsätze.

Auf Grund der in der vorliegenden Arbeit mitgeteilten neuen Versuche lassen sich folgende Schlußsätze aufstellen.

1. Größere Mengen von Strontium können wahrscheinlich nur auf Kosten des Calciums resorbiert werden. Die Bedingungen für eine Substitution des Calciums durch das Strontium sind um so günstiger, je weniger Calcium im Verhältnis zum Strontium zugeführt wird. Der



Grad der Wirkung des Strontiums auf das Knochenwachstum ist deshalb nicht nur abhängig von der Höhe der verabreichten Strontiumdosis, sondern außerdem von den gleichzeitig in der Nahrung vorhandenen Kalkmengen. Aus diesem Grunde tritt bei mäßigen Strontiumdosen und gleichzeitig sehr kalkreicher Nahrung eine wesentliche Beeinflussung des Knochenwachstums überhaupt nicht ein (Sr-Dogge IV), bei denselben Strontiumdosen und einem gewöhnlichen Kalkgehalt der Nahrung macht sich die Wirkung des Strontiums auf das Knochenwachstum nur in mäßigem Grade geltend (Sr-Dogge III) und endlich, wenn die Verfütterung der gleichen Strontiumdosen mit kalkarmer Nahrung kombiniert wird, ist der Ausschlag am stärksten (Sr-Dogge I und II), weil bei dieser Versuchsanordnung die Bedingungen für eine Substitution des Calciums durch das Strontium am günstigsten sind. Bei letzterer Versuchsanordnung kommt es unter der Wirkung des Strontiums zu einer hochgradigen Sklerose des gesamten Skeletts.

2. Die unter dem Einfluß des Strontiums auftretende Osteosklerose kommt dadurch zustande, daß das Strontium die Resorption des Knochengewebes herabsetzt und die Apposition steigert.

3. Die Steigerung der Knochengewebsapposition ist auf eine Reizwirkung des Strontiums auf das osteogene Gewebe zurückzuführen, die sich auch an Stellen geltend machen kann, an denen normalerweise und auch bei kalkarmer Nahrung eine Tendenz zum Abbau besteht, so beispielsweise in den ältesten Teilen der Spongiosa an den Grenzen der Metaphysen gegen die Diaphysen, an der Innenfläche der Corticalis und endlich im Markraum selbst, und hier eine Knochengewebsneubildung hervorruft.

4. Unter dem Einfluß des abnormen Reizes, den das Strontium auf das osteogene Gewebe ausübt, weicht der Wachstumsmodus der Knochen von dem gewöhnlichen Bauplan, wie er durch die sonst das Knochenwachstum regelnden Momente bedingt wird, erheblich ab. Infolge der durch das Strontium bedingten Herabsetzung der Resorption und Steigerung der Apposition erfährt nämlich der Wachstumsmodus der Knochen eine ähnliche Änderung wie bei der durch Verfütterung elementaren Phosphors hervorgerufenen Phosphorsklerose Wegners, die mit dem Bilde der Strontiumsklerose die weitgehendste Ähnlichkeit hat.

5. Außerdem besteht gleichzeitig eine sehr große Ähnlichkeit mit der menschlichen Rachitis, weil es, sobald die Strontiumsklerose einen höheren Grad erreicht, zu einem Ausfall der Knorpel- und Knochenverkalkung kommt. Trotzdem haben beide Skelettveränderungen nichts miteinander zu tun. Das Charakteristische für die Strontium-Knochenerkrankung ist die Sklerose; das Fortfallen der Knorpel- und Knochenverkalkung ist eine sekundäre Erscheinung, die auf einem zu geringen Kalkangebot bzw. einer zu geringen Kalkresorption beruht. Einmal

wird nämlich dadurch, daß unter dem Einfluß des Strontiums eine die Norm übersteigende Vermehrung des Knochengewebes erfolgt, ein relativer Kalkmangel bedingt. Zweitens kommt es aber schon längst bevor die Vermehrung des Knochengewebes einen solchen Grad erreicht hat, daß der gesteigerte Kalkbedarf durch ein gewöhnliches Kalkangebot nicht mehr gedeckt werden könnte, zu einem Auftreten kalklosen Knochengewebes, weil eine Resorption des Strontiums offenbar nur auf Kosten des Calciums möglich ist; es muß deshalb je mehr Strontium zur Resorption kommt, gleichzeitig das Kalkangebot bzw. die Kalkresorption gegenüber der Norm entsprechend verringert sein.

6. Bei Kalkmangel in der Nahrung kommt es trotz der zu geringen Kalkzufuhr nicht zur Ausbildung abnormer Mengen unverkalkten Knochengewebes, weil der Organismus sich dem zu geringen Kalkangebot anpaßt und nur so viel Knochengewebe neubildet, wie mit den geringen, noch zur Verfügung stehenden Kalkmengen noch verkalkt werden kann. Diese Anpassung des Knochenwachstums an das jeweilige Kalkangebot kommt dadurch zustande, daß durch gesteigerten Umbau und vermehrte Einschmelzung alten Knochengewebes ein immer lockererer Knochen gebaut wird, dessen Knochengewebsmenge so vermindert ist, daß sie mit den geringen mit der Nahrung noch zugeführten und durch die vermehrte Resorption alten Knochengewebes frei werdenden Kalkmengen noch eben verkalkt werden kann. Das Calcium hat also außer der Fähigkeit das Knochengewebe in Form unlöslicher Salze zu imprägnieren noch eine zweite Bedeutung für das Knochenwachstum insofern, als die Menge des zu produzierenden Knochengewebes von dem jeweiligen Kalkangebot abhängig ist. Wenn nun der in der Nahrung fehlende Kalk durch Strontium substituiert wird, so wird trotz des Kalkmangels die Knochengewebsmenge in ähnlichem Maße wie bei kalkreicher Nahrung vermehrt und sogar darüber hinaus. Dem Strontium kommt also eine ähnliche Wirkung auf die Knochengewebsproduktion zu wie dem Calcium, dagegen bleibt das neugebildete Knochengewebe weich, osteoid, weil dem Strontium die zweite Funktion des Calciums, das Knochengewebe in Form unlöslicher Salze zu imprägnieren nur in sehr unvollkommenem Maße zukommt. Das Strontium ist nicht imstande, das Calcium im Knochensystem physiologisch vollkommen zu vertreten.

7. Wegen des starken Einflusses des Strontiums auf die Knochengewebsproduktion kann vielleicht eine therapeutische Anwendung des Strontiums bei solchen Krankheitszuständen des Skeletts in Frage kommen, bei denen aus irgend einem Grunde die Knochengewebsmenge gegenüber der Norm vermindert ist, so bei Osteoporose, bei mangelnder Callusbildung und besonders bei der Osteopsathyrosis, da diese Erkran-



kung in diametralem Gegensatz zur Strontiumsklerose steht insofern, als hier die Apposition die Resorption weit überwiegt, dort die Apposition hinter der Resorption zurückbleibt. Inwieweit die, wie mir scheint, zunächst theoretisch gut begründete Strontiumtherapie sich praktisch bewähren wird, müssen weitere Forschungen entscheiden.

Nachtrag.

Nach Fertigstellung dieser Arbeit ist von Wieland[1]) auf der 82. Versammlung des Schweizer ärztlichen Zentralvereins in Basel ein Fall von idiopathischer Osteopsathyrosis bei einem $12^1/_2$ jährigen Mädchen demonstriert worden, der, wie in einer Anmerkung bei der Korrektur bemerkt wird, im Anschluß an die Demonstration mit gutem Erfolg mit Strontium behandelt worden ist. Es heißt dort, daß eine seit 2 Monaten durchgeführte Behandlung mit täglich 4,0 Strontium lacticum und mit 4,0 Calcium lacticum „zu einer auffälligen, klinisch heute leicht konstatierbaren Festigung der bisher nachgiebigen und druckempfindlichen, osteoporotischen Knochen geführt hat".

Hervorgehoben sei, daß Wieland in seinem Fall das Bestehen einer Rachitis oder einer sogenannten juvenilen Osteomalacie ausdrücklich ausschließt, während bei dem Scholzschen Fall, wie oben ausgeführt, als eine der Ursachen des Mißerfolges der Strontiumtherapie eine gleichzeitig bestehende Rachitis in Frage kommen kann. Wieland hat, wie in einzelnen Perioden auch Scholz, recht hohe Strontiumdosen verabfolgt; es ist trotzdem nicht zu einer zu starken Strontiumwirkung gekommen, weil gleichzeitig Calcium in fast denselben Mengen zugeführt wurde (vergl. Schlußsatz 1).

Literaturverzeichnis.

Aron, H. u. R. Sebauer, Untersuchungen über die Bedeutung der Kalksalze für den wachsenden Organismus. Biochem. Zeitschr. **12**. 1908.

Cagnetto, G., Lesioni tardive dello scheletro in seguito a sospensione di lungo trattamento con sali di stronzio e loro rapporto con le alterazioni nel ricambio del calcio. Atti del I. Congresso internationale dei Patologi. Torino 2.—5. Oktober 1911, Torino 1912, 298.

Dibbelt, W., Die Pathogenese der Rachitis. Abschnitt II. Arbeiten aus dem path. Institut zu Tübingen **7**, 1909.

Dibbelt, W., Die Bedeutung der Kalksalze für die Schwangerschafts- und Stillperiode. Ziegl. Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path. **48**. 1910.

Dibbelt, W., Die experimentelle Erforschung der Rachitis. Ergeb. der wissenschaftl. Med. 1910.

Götting, H., Über die bei jungen Tieren durch kalkarme Ernährung und Oxalsäurefütterung entstehenden Knochenveränderungen. Virch. Arch. **197**. 1909.

---

[1]) Wieland, Demonstration eines Falles von idiopathischer Osteopsathyrosis (Typus Lobstein). 82. Vers. d. ärztl. Centralvereins. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1912, Nr. 23.



Heubner, W., Versuche über den Phosphorumsatz des wachsenden Organismus. Verhandl. d. 26. Vers. d. Ges. f. Kinderheilk. Salzburg 1909.
Kassowitz, M., Die Phosphorbehandlung der Rachitis. Zeitschr. f. kl. Med. **7**. 1884.
Korsakov, N., Sur la reproduction artificielle du rachitisme chez quelques animaux. Internat. Zoolog. Kongress. Moskau 1892.
Lehnerdt, Fr., Zur Frage der Substitution des Calciums im Knochensystem durch Strontium.
1. Mitteil.: Der Einfluß des Strontiums auf die intrauterine Entwicklung des Knochengewebes. Ziegl. Beitr. z. Path. u. z. path. Anat. **46**, 1909.
2. Mitteil.: Strontiumfütterungen an säugende Tiere. Ebenda **47**. 1909.
Lehnerdt, Fr., Phosphorsklerose und Strontiumsklerose. Jahrb. f. Kinderheilk. **72**, 1910.
Lehnerdt, Fr., Warum bleibt das rachitische Knochengewebe unverkalkt? Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **6**. 1910.
Lipschütz, A., Untersuchungen über den Phosphorhaushalt des wachsenden Hundes. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. **62**, 238. 1910.
Miwa, S. u. W. Stoeltzner, Über die bei jungen Hunden durch kalkarme Fütterung entstehende Knochenerkrankung. Ziegl. Beitr. z. Pathol. u. z. pathol. Anat. **24**. 1898.
Oehme, K., Über den Einfluß von Strontiumphosphat auf das Knochenwachstum bei kalkarmer Kost. Ziegl. Beitr. z. Path. u. z. path. Anat. **49**. 1910.
Schabad, J. A., Phosphor, Lebertran und Sesamöl in der Therapie der Rachitis. Zeitschr. f. klin. Medizin. **69**. 1910.
Schmorl, G., Die pathologische Anatomie der rachitischen Knochenerkrankung. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **4**. 1909.
Scholz, L., Über Osteopsathyrosis, ein Beitrag zur Wirkung des Strontiums beim Menschen. Jahrb. f. Kinderheilk. **76**, Heft 1, S. 30. 1912.
Stilling, H. u. J. v. Mering, Über die experimentelle Erzeugung der Osteomalacie. Zentralbl. f. d. med. Wissensch., Nr. 45. 1889.
Stoeltzner, H., Über den Einfluß von Strontiumfütterung auf die chemische Zusammensetzung des wachsenden Knochens. Biochem. Zeitschr. **12**. 1908.
Stoeltzner, W., Die zweifache Bedeutung des Calciums für das Knochenwachstum. Pflügers Arch. f. d. gesamt. Physiologie **122**. 1908.
Voit, E., Über die Bedeutung des Kalkes für den tierischen Organismus. Zeitschr. f. Biol. **16**. 1880.
Wegner, G., Der Einfluß des Phosphors auf den Organismus. Virchows Arch. **55**. 1872.

Erklärung der Tafeln I—VII.

Tafel I.

Alle auf Tafel I und II abgebildeten Knochen sind in natürlicher Größe wiedergegeben. Die Abbildungen der makroskopischen Präparate sind ohne weitere Erklärung verständlich, im übrigen verweise ich auf die ausführliche makroskopische Beschreibung.

Fig. 1. Rippe von Sr-Dogge I.
Fig. 2. Rippe von Sr-Dogge II.
Fig. 3. Rippe von Sr-Dogge III.
Fig. 4. Rippe vom Kalkhund.
Fig. 5. Mittelhandknochen von Sr-Dogge I.
Fig. 6. Distales Ende des Femur von Sr-Dogge I.



Tafel II.

Fig. 1. Distales Ende des Femur von Sr-Dogge II.
Fig. 2. Distales Ende des Femur von Sr-Dogge III.
Fig. 3. Querschnitt durch den Halsteil der Beckenschaufel von Sr-Dogge II.
Fig. 4. Querschnitt durch den Halsteil der Beckenschaufel von Sr-Dogge I.
Fig. 5. Querschnitt durch den Halsteil der Beckenschaufel von Sr-Dogge IV.
Fig. 6. Querschnitt durch den Unterkiefer von Sr-Dogge I.
Fig. 7. Querschnitt durch die Diaphysenmitte des Oberarms von Sr-Dogge II.
Fig. 8. Querschnitt durch die Diaphysenmitte des Oberschenkels von Sr-Dogge II.
Fig. 9. Querschnitt durch die Diaphysenmitte des Oberarmes von Sr-Dogge III.
Fig. 10. Querschnitt durch die Diaphysenmitte des Oberarmes von Sr-Dogge IV.

Tafel III.

Fig. 1. Rippe von Sr-Dogge I. Starke Verbreiterung der Schicht des wuchernden und des hypertrophischen Knorpels. Die Knorpelknochengrenze zeigt einen leicht welligen Verlauf. Die präparatorische Knorpelverkalkung ist dürftig, aber ziemlich regelmäßig. Außerordentlich starke Sklerose der Spongiosa. In den jüngeren Abschnitten der Spongiosa nimmt die Apposition osteoiden Knochengewebes von der Wachstumsgrenze ab allmählich zu. Am stärksten ist die Sklerose in den ältesten Teilen der Spongiosa ausgebildet, wo der unverkalkte Anteil des Knochengewebes den verkalkten bei weitem überwiegt. Bezüglich aller weiteren Einzelheiten muß auf die ausführliche mikroskopische Beschreibung verwiesen werden.

Fig. 2. Rippe von Sr-Dogge II. Die Zone des wuchernden und des hypertrophischen Knorpels ist schmal. Die präparatorische Knorpelverkalkung ist sehr mangelhaft und fehlt an verschiedenen Stellen ganz. Nahe der Wachstumsgrenze mäßige Sklerose der Spongiosa infolge zunehmender osteoider Apposition. Die übrige Spongiosa ist ebenso wie die Corticalis sehr locker gebaut, aber überwiegend gut verkalkt.

Tafel IV.

Fig. 1. Rippe von Sr-Dogge III. An der Wachstumsgrenze ist die präparatorische Knorpelverkalkung stellenweise defekt. Verbreiterung der Zone des wuchernden und des hypertrophischen Knorpels und der Zone des provisorisch verkalkten Knorpels. In der letzteren sind die verkalkten Knorpelspangen zum Teil eingebrochen oder sogar stärker zertrümmert. Die übrige Spongiosa und die Corticalis ist sehr dicht und überwiegend gut verkalkt; nach der Wachstumsgrenze zu nimmt der verkalkte Anteil des Knochengewebes ab.

Fig. 2. Distales Ende der Tibia von Sr-Dogge I (halber Längsschnitt). Der Intermediärknorpel ist stark verbreitert. Die präparatorische Knorpelverkalkung ist dürftig, aber bis auf einen kleinen Defekt (nahe dem rechten Rande des Bildes) unregelmäßig. Sehr stark osteoid-sklerotische Spongiosa. Die Corticalis ist verbreitert und fast gänzlich unverkalkt geblieben. In den jüngsten Teilen des Epiphysenknochenkernes völliger Ausfall der Knorpelverkalkung.

Tafel V.

Fig. 1. Distales Ende der Ulna von Sr-Dogge I (halber Längsschnitt). Stark osteoidsklerotische Spongiosa. Abgesehen von der äußersten Peripherie völliger Ausfall der Knorpelverkalkung und rachitisähnliche Störung an der Wachstumsgrenze.

Fig. 2. Proximales Ende des Oberarms von Sr-Dogge II (halber Längsschnitt). Der Intermediärknorpel ist schmal. Die präparatorische Knorpelverkalkung



ist dürftig und nur an vereinzelten kleinen Stellen defekt. Die ganze Spongiosa ist im Vergleich zur Norm und vor allem gegenüber der starken Sklerose der Spongiosa in den Röhrenknochen von Sr-Dogge I (vgl. Tafel VI, Fig. 2) sehr locker gebaut, aber überwiegend gut verkalkt; nur nach der Wachstumsgrenze zu ist eine etwas reichlichere osteoide Apposition vorhanden. Die Corticalis ist am äußersten Ende der knöchernen Diaphyse abnorm schmal und porotisch aber gut verkalkt; auch das Knochengewebe des Epiphysenknochenkernes ist abnorm dürftig, aber gleichfalls überwiegend gut verkalkt.

Tafel VI.

Fig. 1. Knorpelknochengrenze von einer Rippe von Sr-Dogge III. Zertrümmerung der jüngsten aus provisorisch verkalkten Knorpelspangen bestehenden Spongiosa mit Dislokation der Fragmente. Stellenweise reicht die Knorpelverkalkung etwas höher als normal in den hypertrophischen Knorpel hinauf, daneben ist die präparatorische Knorpelverkalkung zum Teil lückenhaft.

Fig. 2. Querschnitt durch den Halsteil der Beckenschaufel von Sr-Dogge II (stärkere Vergrößerung eines Teiles des auf Tafel II, Fig. 3 in natürlicher Größe abgebildeten Querschnittes). Starke Rarefizierung der alten verkalkten Compacta. Die Resorptionsräume innerhalb der alten Compacta sind ebenso wie der zentrale Markraum durch endostales osteoides Osteophytengewebe ausgefüllt. Periostal ganz enorm starke Osteophytenbildung.

Tafel VII.

Querschnitt durch die Diaphysenmitte des Oberarmes von Sr-Dogge II (schwache Vergrößerung des auf Tafel II, Fig. 7 in natürlicher Größe abgebildeten Querschnittes). Porose der alten verkalkten Compacta. Periostal ist der alten Corticalis ein locker gebautes unverkalktes Osteophytengewebe aufgelagert. Der Markraum der Diaphyse ist durch herdweise angeordnetes osteoides endostales Osteophytengewebe ausgefüllt, desgleichen die Resorptionsräume innerhalb der alten verkalkten Compacta. Letzteres tritt besonders auf der unteren Seite des Bildes sehr deutlich hervor.



Über die Wirkung des Dampfes von Campher und Camphen[1]).

Von

Wolfgang Heubner (Göttingen).

Mit 5 Textfiguren.

Im Jahre 1870 veröffentlichte Otto Heubner eine Arbeit „Über die Wirkung des Camphers auf die Leistung des Froschherzens"[2]). Sie stellt die erste Experimentaluntersuchung über die therapeutisch so wichtige Herzwirkung des Camphers dar und bietet auch methodisches Interesse: zum Studium der Giftwirkung wurde u. a. das isolierte Froschherz unter vergleichender Durchströmung von Normal- und Giftlösung verwendet, während Pulszahl und Minutenvolumen zur Beurteilung der Herztätigkeit dienten. Die Methode ist in der experimentellen Pharmakologie geradezu klassisch geworden, besonders seit sie Williams[3]) und andere Schüler Schmiedebergs mit verschiedenen technischen Verbesserungen ausstatteten.

Die Resultate, die Otto Heubner über die Campherwirkung erhielt, sind die gleichen, wie sie spätere Untersucher immer von neuem bestätigt haben: größere Dosen (Milli- bis Zentigramme intravenös am Frosch) bewirken eine Verlangsamung der Pulszahl, gleichzeitig aber oft eine Verstärkung der einzelnen Kontraktionen. In Durchströmungsversuchen erwies sich für eine Konzentration von 0,067% die Verstärkung als so beträchtlich, daß die Verlangsamung überkompensiert und das in der Zeiteinheit geförderte Flüssigkeitsvolumen größer wurde; die Konzentration von 0,133% verringerte jedoch auch das Pulsvolumen, deprimierte also die Herzleistung als Ganzes. — Kleine Campherdosen (0,15—0,25 mg intravenös am Frosch) riefen keine Verlangsamung des Pulsschlages hervor, sondern eher eine Beschleunigung.

Heute steht fest, daß die exzitierende Wirkung des Camphers weit deutlicher am geschädigten (kranken, narkotisierten, ermüdeten, „flimmernden") Herzen zum Ausdruck kommt, als am normalen. Trotzdem ist — auch für die praktische Therapie — nicht zu vergessen, daß diesem Excitans auch deprimierende Wirkungen zukommen,

[1]) Bereits abgedruckt in der Festschrift für Otto Heubner, Berlin 1913. Verlag von Julius Springer.

[2]) Otto Heubner, Archiv d. Heilk. **11**, 334.

[3]) Williams, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **13**, 1. 1881.



sobald die Dosis entsprechend gesteigert ist. Die Dosierung ist nnn aber gerade bei der üblichen subcutanen Einspritzung von Campheröl eine recht unsichere. Ein Teil der injizierten Camphermenge wird bereits vor der Berührung mit dem Herzen in die unwirksame Campho-glykuronsäure übergeführt und als solche aus dem Körper eliminiert. In besonderen Fällen, wo die Bildung von Glykuronsäure daniederliegt (Hunger, Kachexie, Diabetes, Eklampsie usw.), kommt man daher zuweilen zu einer gefährlichen Überdosierung des Camphers, worauf besonders Happich[1]) hingewiesen hat.

Wie gering die Dosen sind, die ein Warmblüterherz vergiften können, wird man erst gewahr, wenn man den Campher in der Weise zum Herzen führt, daß er unverändert sofort ganz zur Wirkung kommt. Das geschieht z. B., wenn Campher in Dampfform in die Lungen eingeatmet wird, dort die günstigsten Bedingungen zur Aufnahme im Blut findet und mit ihm auf kürzestem Wege zum rechten Herzen eilt. Ich habe mich am Campher selbst, sowie an dem ihm nahestehenden Kohlenwasserstoff Camphen von dem Unterschied der Wirkungsintensität überzeugt, je nachdem man Inhalation oder sonst eine Applikationsweise verwendet.

Beide Präparate verdanke ich der Chemischen Fabrik auf Aktien (vorm. E. Schering), Berlin. Der Campher hatte einen konstanten Siedepunkt von 203°, das Camphen von 156° bei Atmosphärendruck; das Camphen bildete eine weiße, etwas durchscheinende, wachsartige Masse (welche Strukturformel ihm zukommt, ist nicht mit Bestimmtheit auszusagen, zumal das Fabrikprodukt wahrscheinlich mehrere Isomere enthielt; die Zusammensetzung entspricht $C_{10}H_{16}$).

Vor Beginn der Tierexperimente suchte ich ein Urteil über das Verhältnis der Flüchtigkeit der beiden genannten Substanzen bei niederen Temperaturen zu gewinnen; schon der Siedepunkt zeigt ja, daß Camphen flüchtiger ist. Bimssteinstücke von etwa Erbsengröße wurden mit geschmolzenem Campher oder Camphen durchtränkt und (nach dem Erstarren) in 2 ca. 20 cm hohe, ca. 1 cm lichte U-Rohre gefüllt. Die gefüllten Rohre wurden auf Zentigramme genau gewogen, danach in ein Wasserbad mit konstanter Temperatur versenkt und hier einem ebenda vorgewärmten, gut getrockneten und gemessenen Luftstrom ausgesetzt (Gebläse → Gasuhr → Schwefelsäure → Chlorcalcium → Schlangenrohr → U-Rohr). Nach der Durchblasung wurde von neuem gewogen. Der Gewichtsverlust auf die Einheit des Luftvolumens umgerechnet ergab den Faktor der Flüchtigkeit. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht der gefundenen Werte:

[1]) Happich, Centralbl. f. Gynäkol. 1905; Mitteil. aus den Hamburgischen Staatskrankenanstalten 8. 1908; Münch. med. Wochenschr. 59, 641, 1273. 1912.



Tabelle I.

Substanz	Temperatur °C	Zeit der Durchblasung in Min.	Durchgeblasene Luftmenge in Litern	Gewicht des U-Rohrs in g vor der Durchblasung	Gewicht des U-Rohrs in g nach der Durchblasung	Differenz	Strömungsgeschwindigkeit der Luft in Litern pro Minute	Verdampfte Substanzmenge pro Liter Luft in mg
Campher	60°	42	40,0	68,88	68,05	0,83	0,95	21
Camphen	60°	7	6,6	68,64	67,33	1,31	0,94	198
Campher	38,5°	36	40,0	69,12	68,88	0,24	0,90	6
Camphen	38,5°	14	12,0	69,53	68,66	0,87	0,86	73
Campher	18°	53,5	87,5	67,11	66,98	0,13	1,64	1,5
Campher	18°	57	100,0	67,33	67,21	0,12	1,75	1,2
Campher	18°	57,5	100,0	67,21	67,11	0,10	1,74	1
Camphen	18°	53	100,0	70,60	68,67	1,93	1,89	19
Camphen	18°	70	125,0	68,67	66,36	2,31	1,79	19

Die Dampfdruckkurven nach der Temperatur verlaufen also für Campher und Camphen recht ähnlich, nur daß die absoluten Werte für Camphen um das 10—15fache höher sind.

Für exakte physikalische Feststellungen war die angewandte Methode zu unvollkommen. Immerhin gewährt es Interesse, in welchem Grade die erhaltenen Werte zur Ermittlung der absoluten Dampfdruckwerte brauchbar sind. Für Campher sind diese nach prinzipiell analoger Methode durch R. W. Allen[1]) bestimmt worden. Die von ihm verwandte Formel zur Berechnung lautet:

$$D = \frac{g \cdot T}{m \cdot v} \cdot 62290,$$

worin D den Dampfdruck in Millimetern Hg, g die verdampfte Substanzmenge in Gramm, T die absolute Temperatur, m das Molekulargewicht der Substanz, v das durchgeblasene Luftvolumen in Kubikzentimetern bedeutet. Die aus der Kurve seiner Durchschnittswerte sich ergebenden Zahlen sind in Kolumne 1 der Tabelle II zusammengestellt. Setzt man diese Werte in obige Gleichung ein, indem man v aus der Tabelle I entnimmt, so ergeben sich für die Unbekannte g die in Kolumne 2 der Tabelle II aufgeführten berechneten Zahlen, neben die in Kolumne 3 nochmals die gefundenen gestellt sind.

Tabelle II.

Temperatur	1 Campher Dampfdruck in mm Hg nach Allen	2 Verdampfte Camphermenge in den Versuchen der Tabelle I berechnet	3 gefunden	4 Camphen Dampfdruck in mm Hg (in erster Annäherung!)
60°	2,55	0,75	0,83	30,3
38,5°	0,56	0,18	0,24	10,3
18°	0,14	0,11	0,13	2,5
		0,12	0,12	
		0,12	0,10	

[1]) R. W. Allen, Journ. of the Chem. Soc., Transactions 77, 413. 1900.



In Ansehung der Methodik ist die Übereinstimmung befriedigend. Daher darf wohl auch der Dampfdruck des Camphens angegeben werden, wie er sich — ganz approximativ — aus den Zahlen der Tabelle I nach der Formel berechnen läßt (Kolumne 4 der Tabelle II); dabei dürfte noch relativ am zuverlässigsten die für Zimmertemperatur ermittelte Zahl sein.

Die Wirkungen des Dampfes von Campher und Camphen wurden an Mäusen und Kaninchen studiert. Die Tiere befanden sich in einem abgeschlossenen Raum (z. B. unter einer Glasglocke), in den an entgegengesetzten Polen ein Zu- und ein Ableitungsrohr mündeten. Eine Wasserstrahlpumpe sog Luft durch diesen Raum, deren Menge an einer vorgelegten Gasuhr abgelesen werden konnte. Zwischen Gasuhr und Versuchskammer war ein doppelter Weg eingeschaltet: je nach der Stellung eines Dreiwegehahns gelangte der Luftstrom direkt in den Versuchsraum oder passierte vorher ein Kölbchen, das im erwärmten Paraffinbade stand und geschmolzenen Campher oder Camphen enthielt; das aus dem Kölbchen führende Rohr war weit, nur stumpfwinklig gebogen und ausschließlich aufsteigend gerichtet, um Verstopfungen durch sublimierenden Campher zu vermeiden (s. Fig. 1). — Wägung des Röhrchens und des aufsteigenden Rohrs vor und nach dem Versuch erlaubte die verdampfte Substanzmenge wenigstens grob-annähernd zu schätzen.

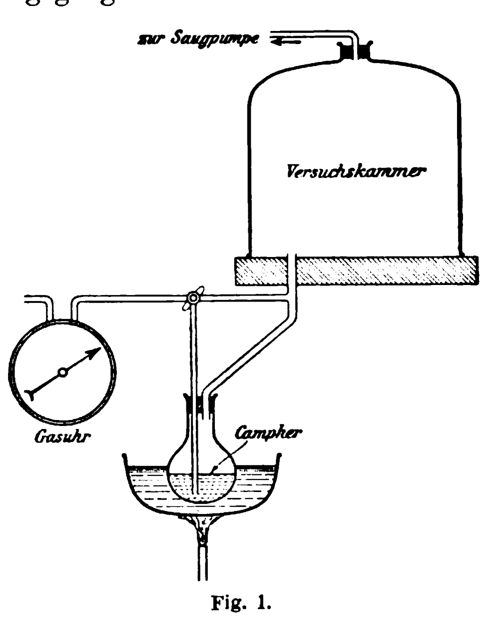


Fig. 1.

Für Mäuse wurde natürlich eine wesentlich kleinere Versuchskammer gewählt als für Kaninchen; die Größenverhältnisse waren 0,4 und 19 l. Daher dauerte es in den Mäuseversuchen weit kürzere Zeit, bis die Atemluft der Tiere das Maximum der Konzentration erreicht hatte, und die Vergiftung verlief viel rapider; dafür erlaubten die Kaninchenversuche die charakteristischen Symptome deutlicher zu beobachten.

Mäuse gingen nach Umschaltung auf Campher- so gut wie auf Camphendampf stets binnen wenigen (5—10) Minuten zugrunde. Als Vergiftungssymptome stellten sich aufeinanderfolgend ein: Unruhe, dyspnoische Atmung, Taumeln, krampfhafte Sprünge, Bewußtlosigkeit und heftige Krampfanfälle. In einem Krampf erfolgte gewöhnlich der Atemstillstand.

Die gleichen Erscheinungen lassen sich übrigens — allerdings nicht mit solcher Sicherheit — hervorrufen, wenn man die Tiere einfach



unter eine mit Campher oder Camphen ausgegossene Glasglocke bringt. Der Verlauf ist stets langsamer (20—30 Minuten bis zum Tode), dabei tritt bereits schwere Dyspnoe, schnappende Atmung auffälliger in den Vordergrund. Noch viel mehr gilt das für die Kaninchenversuche, deren einer in extenso wiedergegeben sei.

Versuch 1. Kaninchen von 2 kg Gewicht kommt in die Versuchskammer, durch die dauernd ein Luftstrom von 0,1—0,2 l pro Minute strömt (der vermehrte Widerstand bei der Passage durch das Kölbchen wird durch stärkeres Saugen ausgeglichen).

Im Kölbchen befindet sich Camphen; sein Bruttogewicht beträgt 69,65 g; das Paraffinbad steht auf 145—150° C.

11 Uhr 55 Min.: Umschaltung auf Camphendampf bei Gasuhrstand 95,8 l.

11 Uhr 59 Min. bis 12 Uhr 5 Min.: Das Tier gibt Zeichen der Unruhe zu erkennen, bewegt intensiv die Nasenflügel, schlägt mit den Pfoten.

12 Uhr 14—16 Min.: Andauernde lebhafte Unruhe des Tiers. Dyspnoe. Atmung zeitweilig krampfhaft.

12 Uhr 37 Min.: Das Tier sitzt mit emporgerichtetem Kopf, „schnappt“ nach Luft. — Schnauze ist stark gerötet, ab und zu fällt ein Speicheltropfen.

12 Uhr 42—44 Min.: Mehrmals mehrere krampfhafte Atemstöße nacheinander; bewußte Reaktionsfähigkeit anscheinend erhalten.

1 Uhr 5 Min.: Das Tier taumelt.

2 Uhr 10 Min.: Das Tier ist zusammengesunken, bewußtlos, atmet.

2 Uhr 32 Min.: Status idem.

3 Uhr 2 Min.: Typischer Krampfanfall, gefolgt von krampfhaftem Schreien und Masseterkrämpfen.

3 Uhr 15—27 Min.: Versuch unterbrochen bei Gasuhrstand 134,4 l. Versuchskammer inzwischen abgeschlossen. Camphenkölbchen wiegt 60,55 g. — Darauf Fortsetzung des Versuchs genau wie vorher.

4 Uhr 18 Min.: Das Tier ist andauernd bewußtlos, wie in Narkose.

4 Uhr 22 Min.: }
4 Uhr 35 Min.: } Plötzliche kurze Krampfstöße.

5 Uhr 27 Min.: Versuch abgebrochen bei Gasuhrstand 147,9. Camphenkölbchen wiegt 55,80 g. Das zur Versuchskammer aufsteigende Glasrohr wird gewogen und nach Weglösen des sublimierten Camphens durch Äther zurückgewogen: die Differenz ergibt 5,12 g Camphen. Im ganzen Versuch sind also 8,73 g Camphen während 320 Minuten verdampft; gleichzeitig passierten 52,1 l Luft die Versuchskammer. Die maximale Konzentration der Luft an Camphen betrug somit 0,017%.

Nachdem das Tier an die Luft gebracht worden war, verbesserte sich die Atmung, doch hielt die Bewußtlosigkeit noch lange an. Zunächst kehrte der anfangs fehlende Cornealreflex wieder, eine Stunde später hob das Tier den Kopf, während die Extremitäten noch immer platt am Boden ausgestreckt blieben. Allgemeine Krampfanfälle traten zuweilen auf, Masseterkrämpfe und krampfhafte Bewegungen der Halsmuskulatur dauerten unaufhörlich stundenlang.

12 Uhr nachts lag das Tier mit Ausnahme des Cornealreflexes reflexlos platt auf dem Bauch unter andauernden Zuckungen der Kopfmuskeln. Am nächsten Morgen wurde es tot gefunden.

Die Sektion ergab etwas injizierte Trachealschleimhaut, stark hyperämische, doch nicht ödematöse Lungen; in beiden Lungen mehrere hämorrhagische Infarkte von Stecknadelkopf- bis Erbsengröße.



Die Versuche zeigten bei bloßer Betrachtung einen mehrfachen Effekt des Camphendampfes. Zunächst war deutlich sensible Reizung zu bemerken, sowohl an den Abwehräußerungen der Tiere, wie an der Hyperämie der Atemwege am lebenden (gerötete Schnauze, Speichelfluß!) und toten Tier (Lungenhyperämie und -hämorrhagien). Ferner war die erregende und lähmende Wirkung am Zentralnervensystem ausgesprochen, wobei die sehr unvollkommene Reversibilität des Vergiftungsprozesses, etwa im Vergleich zu Narkoticis, auffallend war: Nach Überführung in eine giftfreie Atmosphäre trat kein oder nur eine geringfügige Erholung ein, die in ein weiteres terminales Lähmungsstadium überführte. Freilich entscheidet der äußere Anblick nicht darüber, wieweit bei den zentralen Störungen die Schädigung der Zirkulation beteiligt ist. Daß auch diese bei längerem Bestehen sehr schwer reversibel ist, haben mich nachträglich verschiedene von meinem Schüler Hermann Schwalb gesammelte Erfahrungen gelehrt.

Mir kam es vor allem auf einen sicheren Nachweis einer solchen Zirkulationsstörung an; die Beobachtung am intakten Tier zeigte ja als drittes Symptom — das bereits vor jeder zentralen Vergiftung in Erscheinung trat — eine entschiedene Dyspnoe. Man hätte daran denken können, daß etwa die sensible Reizung der Atemwege einen Bronchialkrampf (und Bronchialsekretion)[1]) hervorriefe und diese die Ursache der Dyspnoe sei, jedoch war Röcheln nie zu vernehmen. Jedenfalls war die zweite Möglichkeit zu prüfen, daß nämlich eine verminderte Herzfunktion die Ursache für Sauerstoffmangel und Kohlensäureüberladung sei.

Die Aufgabe war also, die Herzfunktion bei erhaltenem Lungenkreislauf — und natürlich künstlicher Atmung — isoliert zu registrieren. Dies gelingt leicht mit Hilfe der Methode von Joh. Bock[2]). In einem damit ausgeführten Versuche schaltete ich in den Strom der künstlichen Atmung Gasuhr und Camphenkölbchen in gleicher Anordnung wie in den früheren Versuchen; nur mündete das Endrohr statt in die Versuchskammer direkt an der Trachealkanüle. Der Versuch erwies eine erhebliche Wirkung des eingeatmeten Dampfes auf die Herzfunktion, die sich vor allem in Drucksenkung und Irregularitäten äußerte. Über eine Periode von Pulsus bigeminus kam es zu langsamen, doch relativ kräftigen Pulsschlägen, die wieder durch raschere, doch bedeutend schwächere abgelöst wurden; übrigens war auch an den langsamen Pulsen ein bi- und trigeminus angedeutet (vgl. Kurvenabschnitt IV auf Fig. 2). Zahlenmäßige Angaben bietet der folgende Auszug des Protokolls.

---

[1]) Vgl. z. B. die Beobachtung von W. Koch: Laryngospasmus nach intranasaler Coryfinanwendung beim Säugling. Münch. med. Wochenschr. **57**, 1950. 1910.

[2]) Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **41**, 160—169. 1898.



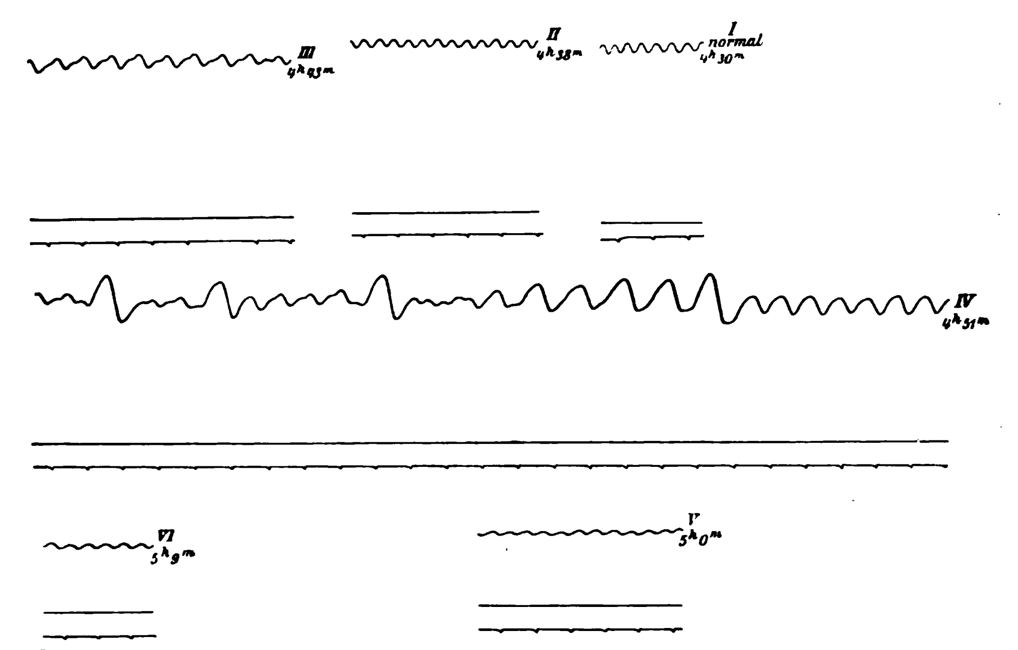


Fig. 2. Versuch 2. Isolierter Herzlungenkreislauf am Kaninchen (Methode von Bock); Registrierung des Drucks im künstlichen Gefäßsystem mit Quecksilbermanometer. Umschaltung auf Camphen: 4 Uhr 31 Min. — Die Kurve ist von rechts nach links zu lesen. — Unterste Kurve: Zeit in Sekunden; mittlere Kurve: Nullinie des Manometers.

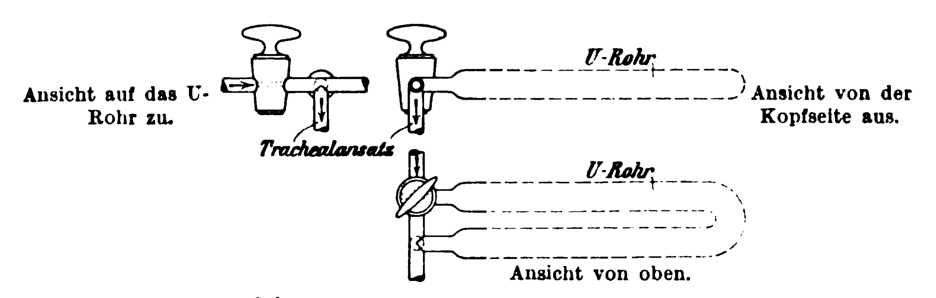
Versuch 2 (s. auch die Kurve Fig. 2). Kaninchen von 3,4 kg Gewicht erhält 1 Uhr 30 Min. nachmittags 4,5 g Urethan. Isolierung des Herzens nach der Bockschen Methode, unter Injektion von Hirudin nach Beendigung der Präparation. — Camphenkölbchen wiegt 105,4 g; Paraffinbad steht auf 120—125°. — Die Stromgeschwindigkeit der Luft beträgt 0,8—0,9 l pro Minute. — Die Ausmessung der aufgenommenen Blutdruckkurve ergibt für

	Pulszahl pro Minute	Pulshöhe in mm	Mittleren Blutdruck in mm Hg
4 Uhr 30 Min. normal	133	$3^1/_3$	98
4 Uhr 31 Min.: Umschaltung auf Camphendampf.			
4 Uhr 38 Min	137	$2^1/_4$	98
4 Uhr 43 Min.: bigeminus . . .	72 (144)	$3^1/_2$	89
4 Uhr 50 Min..	76	5	77
4 Uhr 50—55 Min.: Unregelmäßigkeiten			
5 Uhr 0 Min.	124	2	43
5 Uhr 9 Min.	112	2	38

Nach dem Versuch wiegt das Camphenkölbchen 91,1 g; Rückwägung des aufsteigenden Glasrohrs ergibt 7,7 g sublimiertes Camphen. In Summa sind also verdampft 6,6 g. Die maximale Konzentration der Atemluft betrug somit 0,02%.

Hatte der Versuch auch das sichere Resultat ergeben, daß eine Depression der Herzfunktion bei Einatmung eines Terpendampfes eintrat, so genügte doch die Methodik noch nicht allen Ansprüchen.

Besonders erwies sich ein unvermeidlicher toter Raum in Gestalt des etwa 10 cm langen Rohres von der letzten Gabelung der Zuleitung bis zur Trachealkanüle als störend, insofern bei Umschaltung des Dreiwegehahns längere Zeit verging, bis der Dampf die Atemwege erreichte, und bei Rückschaltung wiederum nicht sofort frische Luft zugeführt wurde, um so mehr als inzwischen etwas Camphensublimat in jenem toten Raum niedergeschlagen war. Um nun näher an die Trachea heranzukommen, verließ ich die Bocksche Methode, die am Halse viel Raum für das künstliche Gefäßsystem beansprucht, und wandte mich der von Starling ausgearbeiteten Methode (in ihrer ersten Form)[1]) zu. Dabei wird durch eine Schlauchleitung der künstliche Kreislauf vom Halse weggeführt, während die Herzexkursionen (unabhängig von der Blutdruckkurve) unter Luftübertragung auf einen einfachen Volumenschreiber plethysmographisch aufgenommen werden. Nur war ich zu der unwesentlichen Modifikation gezwungen, für die Zu- und Abfuhr des Blutes nicht im Thorax gelegene Gefäße, sondern Carotis und Jugularis einer (und zwar der linken) Halsseite zu benutzen. Sonst wäre wieder die Raumbeengung zu groß gewesen. Zum Ansatz an die Trachealkanüle ließ ich ein gläsernes Ansatzstück von folgender Form herstellen:



Die ↓↓ geben die Richtung der künstlichen Atmung an.

Fig. 8. Ansatzstück für die Trachealkanüle zur Inhalation flüchtiger Substanzen.

Von einem Dreiwegehahn mit weiter Bohrung führt ein Glasrohr von 7 mm Lumen unter einmaliger rechtwinkliger Biegung zur äußeren Öffnung der Trachealkanüle; der gesamte Weg ist nicht länger als 5 cm. Senkrecht zu der durch die Biegung gegebenen Ebene gehen zwei weitere Rohre parallel seitlich ab, das eine in Höhe des Dreiwegehahns, das andere in Höhe des Trachealansatzes. Dicht nach ihrem Abgang erweitern sie sich bis zu einem Lumen von 13 mm, mit dem sie nach etwa anderthalb weiteren Zentimetern enden; die Länge der weiten An-

[1]) Jerusalem u. Starling, Journ. of Physiol. 40, 279. 1910. — Inzwischen habe ich mich davon überzeugen können, daß die Methode in ihrer neueren Modifikation (Knowlton u. Starling, Journ. of Physiol. 44, 206, 1912) noch eleganter und praktischer ist.

sätze ist eben genügend, um einen gerade passenden Schlauch festzuhalten. Der Abstand und die Weite der beiden Rohransätze ist so gewählt, daß dazu angefertigte U-Rohre durch Schlauchverbindungen bequem und sicher daranzufügen sind. Ist dies geschehen, so gelangt der rhythmisch unterbrochene Luftstrom der künstlichen Atmung entweder direkt in die Trachealkanüle oder auf dem Umwege durch das U-Rohr. Das freie Rohrende dient in bekannter Weise zur Regulierung des In- und Exspirationsdruckes. — Die U-Rohre können mit Bimssteinstücken nach ihrer Durchtränkung mit beliebigen festen oder flüssigen (flüchtigen) Materialien gefüllt und bequem und genau gewogen werden.

Das gemeinsame Stück des giftfreien und gifthaltigen Luftweges betrug bei dieser Anordnung knapp 2 cm bis zum Beginn der Trachealkanüle.

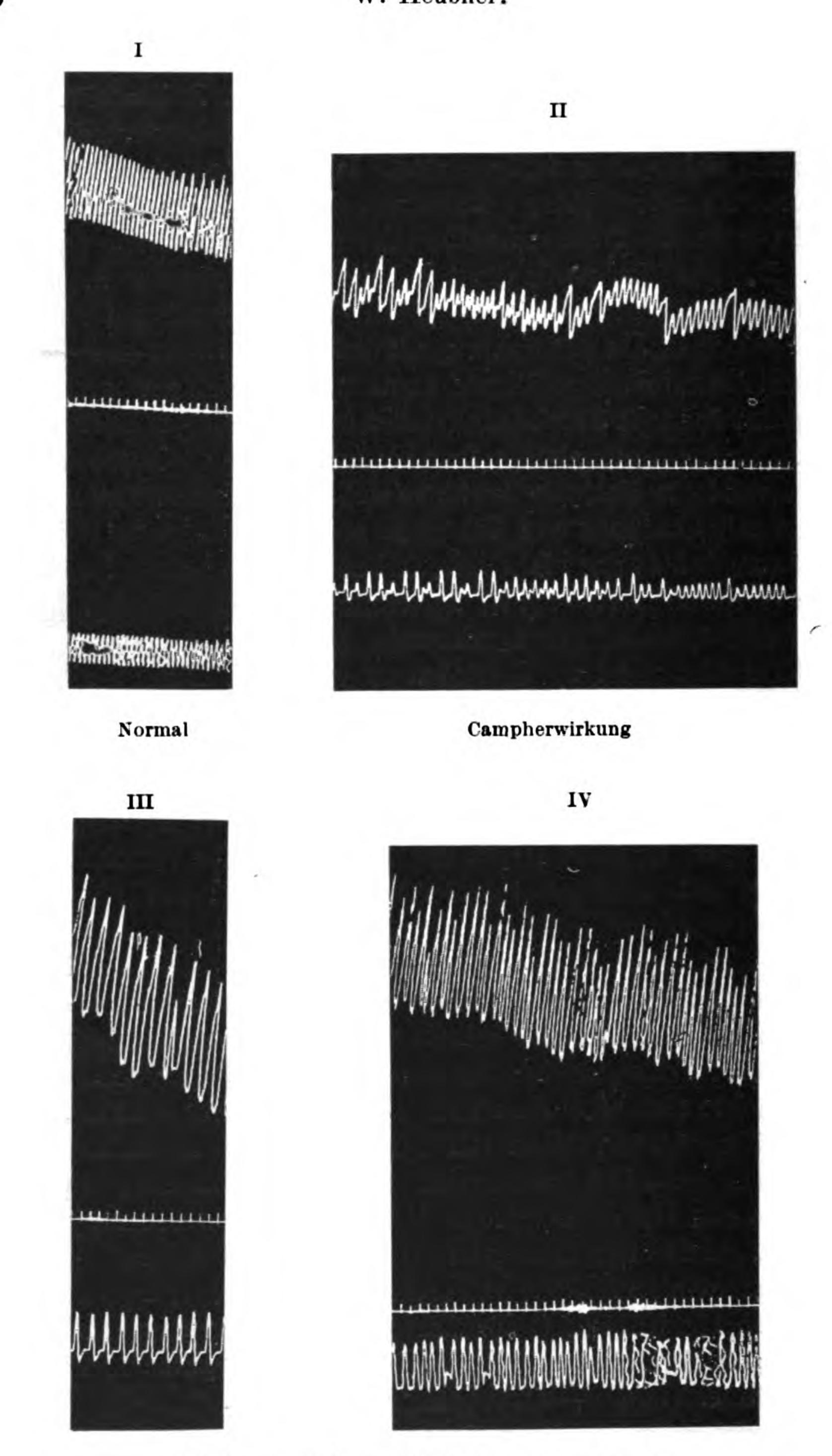
Die geschilderte Methode bewährte sich gut und diente zu mehreren Versuchen mit Campher und Camphen an Kaninchen. Es stellte sich dabei heraus, daß es gar nicht erforderlich ist, den Dampfdruck dieser Substanzen durch Erwärmen zu erhöhen, sondern daß schon die bei Zimmertemperatur zu erreichende Dampfkonzentration genügt, um ein Herz binnen kurzer Zeit akut zu vergiften. Zwar mußten eine Anzahl der Versuche bei ihrer technischen Schwierigkeit notwendigerweise mißglücken, doch ließ sich in den gelungenen Fällen jene Tatsache stets mit voller Sicherheit konstatieren. — Irrtumsmöglichkeiten boten vor allem Unregelmäßigkeiten der künstlichen Atmung (infolge unvollkommenen Apparates), da das Herz auf jede Verschlechterung der Atmung mit verminderter Funktion reagiert; auf die Atmung wurde daher sorgfältig geachtet.

War ein Herz vergiftet, so wurde der (künstliche) arterielle Blutdruck gewöhnlich erniedrigt, bis es sich einigermaßen erholt hatte: bei der Starlingschen Versuchsanordnung gelingt dies leicht durch Verstellen des in das Quecksilbergefäß tauchenden Glasrohrs. — Das Versagen des Herzens machte sich stets durch seine Unfähigkeit bemerkbar, höhere Drucke zu überwinden; damit stellte es aber trotz reichlicher Füllung seiner Höhle natürlich auch seine eigene Ernährung durch die Kranzgefäße ab. Um diese erste Bedingung für seine Erholung wiederherzustellen, mußte der Druck temporär erniedrigt werden.

Die Konzentrationen der Atmungsluft betrugen (entsprechend der oben angeführten Tabelle I) für Campher 1—2, für Camphen 25—35 zu 1 Million; die Stromgeschwindigkeit bei der Passage durch das U-Rohr wurde gewöhnlich auf 5—6 l pro Minute gehalten.

Als Beispiel seien die Kurvenabschnitte von einem Campher- und einem Camphenversuch angeführt (vgl. Fig. 4 u. 5). Interessant ist in dem ersten die Erscheinung, daß das Herz durch Campher in ein Stadium minderwertiger Funktion versetzt wurde, in diesem Stadium selbst jedoch durch erneute Zufuhr von Campher zunächst zur Restitution kam,

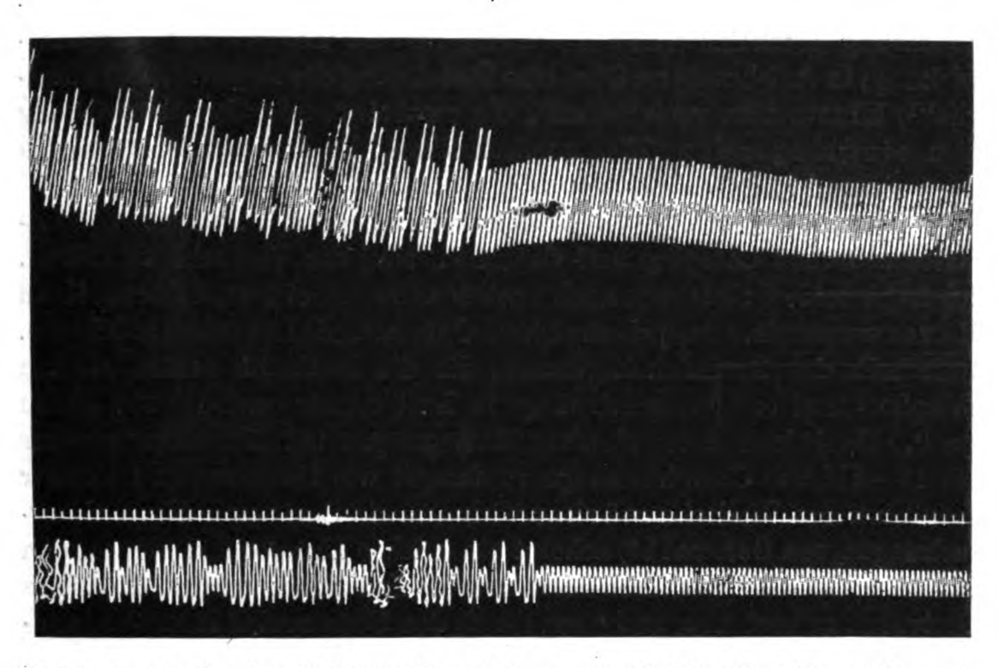




Erholung nach Ausschaltung des Campherdampfs

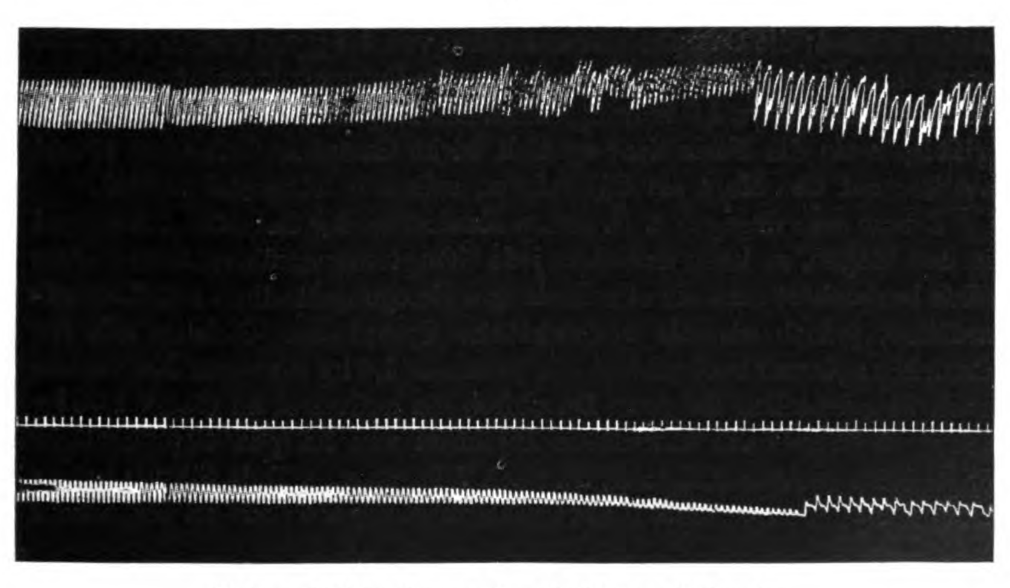
Fig. 4. Campher-Versuch (Kaninchen von 2,6 kg). Oberste Kurve: Herzplethysmogramm (das Absinken einiger Kurven ist durch Undichtheit des Plethysmographen bedingt und ohne Bedeutung). — Mittlere Kurve: Sekundenuhr. — Unterste Kurve: Blutdruck (mehrfach willkürlich verstellt). Die Kurve ist von links nach rechts zu lesen.

V



Unter erneuter Camphereinwirkung: Die noch immer unregelmäßige Herzaktion verbessert sich zunächst.

VI



Weiteres Stadium der zweiten Vergiftung mit Campher.

Fig. 4. Campher-Versuch (Kaninchen von 2,6 kg). Oberste Kurve: Herzplethysmogramm. — Mittlere Kurve: Sekundenuhr. — Unterste Kurve: Blutdruck. Die Kurve ist von links nach rechts zu lesen.



ehe die zweite depressive Giftwirkung sich geltend machte. Die Beobachtung erscheint nicht unwichtig für die Theorie der Campherwirkung; in Anlehnung an Straubs Statuierung des Begriffs „Potentialgift“[1]) könnte man versucht sein, die exzitierende Campherwirkung dem eindringenden Gifte zuzuschreiben, die depressive dagegen dem eingedrungenen.

Für eine Bewertung des Giftigkeitsgrades, z. B. seines Verhältnisses zwischen Campher und Camphen, sind die Versuche zu diffizil. Ich habe beide Substanzen auch nacheinander an ein und demselben Herzen verwandt, ohne jedoch sichere Unterschiede feststellen zu können. Innerhalb der Genauigkeitsgrenzen, die die Methodik zuläßt, wirken campher- und camphengeschwängerte Luft ceteris paribus etwa gleich stark. Da jedoch unter gleichen Bedingungen bei Zimmertemperatur die 15—20fache Camphenmenge verdampft wie Campher, so ist dieser gewiß um das Vielfache stärker wirksam wie Camphen. Nach Untersuchungen von Schwalb[2]) scheint ein solcher Unterschied allgemein zwischen den Terpenkohlenwasserstoffen und ihren sauerstoffhaltigen Derivaten zu bestehen, und zwar durch den Unterschied ihrer Wasserlöslichkeit bedingt zu sein: die Terpen-Alkohole und -Ketone sind durchweg leichter löslich als die Kohlenwasserstoffe.

Die absoluten Zahlen für die in den Versuchen zur Wirkung gelangten Konzentrationen erlauben Vergleiche mit anderen durch Einatmen aufgenommenen Giften, z. B. den Narkoticis. Von Chloroformdampf ist zur vollen Narkose etwa 1 Volumprozent erforderlich, von Äther etwa 4; die Campherkonzentration von 1,3 g pro cbm Luft würde etwa 0,02 Volumprozent entsprechen, die Camphenkonzentration von 30 zu 1 Million etwa 0,5 Volumprozent. Die Terpene sind also beträchtlich giftiger als die Narkotica; speziell wirkt Campher weit über 50mal stärker auf das Herz als Chloroform, sofern er eingeatmet wird.

Bringt man dagegen z. B. einem Kaninchen 5 g Campher auf einmal in den Magen, so kann das ohne jede Symptome vorübergehen; andere Male beobachtet man ein stundenlanges Erregungsstadium mit Krampfanfällen, jedoch niemals bedrohliche Symptome. Gleiches gilt für Camphen; einmal beobachtete ich an einem 1,8 kg schweren Kaninchen nach 11 g innerlich 2tägigen Durchfall, ein andermal an einem 1,65 kg schweren Tiere nach subcutaner Injektion von 3,3 g in 40prozentiger öliger Lösung Absceßbildung, die nach 7 Tagen zum Tode führte; beides ist nicht verwunderlich. Herzerscheinungen waren nie zu bemerken.

Der Nachweis der hohen Giftigkeit von Terpendämpfen für das Herz trägt zur Aufklärung der Vergiftungsart bei. Die Tatsache selbst,

[1]) Straub, Archiv f. d. ges. Physiol. **119**, 117. 1907.
[2]) Schwalb, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **70**, 71. 1912.



I

Normal 12 Uhr 13 Min.

II

Camphenwirkung 12 Uhr 23 Min.

III

Starke Nachwirkung des Camphens 12 Uhr 28 Min.

IV

Erholung 12 Uhr 30 Min.

Fig. 5. Camphen-Versuch (Kaninchen von 2,9 kg). Camphendampf eingeschaltet: 12 Uhr 15 Min. — ausgeschaltet: 12 Uhr 24 Min. Oberste Kurve: Herzplethysmogramm (das Absinken bei I durch Undichtheit des Plethysmographen bedingt — ohne Bedeutung). Mittlere Kurve Sekundenuhr. Unterste Kurve: Blutdruck (war bei III unter den Trommelrand gesunken!) Die Kurve ist von links nach rechts zu lesen.

daß solche Dämpfe durch Einatmen schädlich, ja tödlich wirken können, ist schon lange bekannt. Nach Husemann-Hilger[1]) wußte man bereits im 18. Jahrhundert, daß z. B. Sperlinge ebenso durch Campherdampf getötet werden können, wie Insekten. Liersch[2]) beobachtete an Kaninchen und Katzen, die er in einen frisch mit Terpentinöl ausgestrichenen Kasten einsperrte, genau die gleichen Erscheinungen, wie ich sie an Mäusen und Kaninchen im Campher- und Camphendampf sah; auch ihm fiel die tiefe und schwere Respiration auf; von seinen acht Versuchstieren kamen zwei zu Tode. Ebenso stellte Kobert[3]) die tödliche Wirkung der Inhalation von Terpentinöl fest. K. B. Lehmann[4]) erhob an Hunden und Katzen den quantitativen Befund, daß sie bereits in einer Atmosphäre von 4—6 pro 1 Million Terpentinöl leichte Lähmungssymptome von seiten des Zentralnervensystems zeigten.

Auch an Menschen sind zweifellos gelegentlich leichtere und schwerere, selbst tödliche Vergiftungen durch Terpendämpfe vorgekommen. So schreiben z. B. Husemann-Hilger[5]) unter Belegung durch drei Literaturstellen: „Durch Einatmung von Campherdämpfen sollen Intoxikationen, charakterisiert durch Koma und Dyspnoe, bedingt werden können.“ Auch Lewin[6]) führt einen solchen tödlich verlaufenen Fall an. Nach allem, was bekannt ist, darf man wohl kaum daran zweifeln, daß auch geringere Konzentrationen bei längerer Einwirkung Funktionsstörungen — und wohl am ersten am Herzen — hervorrufen können; man darf daher wohl den vielfachen Berichten über Beeinträchtigung des Wohlbefindens, z. B. nach Schlaf in terpentindunstigen Räumen u. dgl. Glauben schenken. Sogar das hübsche Märchen, wie es Freiligraths Gedicht „Der Blumen Rache“ erzählt, mag ein Körnchen Wahrheit enthalten, besonders wenn man sich die überall anzutreffenden Empfindlichkeitsdifferenzen verschiedener Individuen (Idiosynkrasien) vorhält[7]).

Praktische Folgerungen ergeben sich nach verschiedenen Richtungen: Einmal ist es notwendig, in technischen Betrieben auf die Möglichkeit einer Herzgefährdung durch Terpendämpfe zu achten und geeignete Maßregeln dagegen zu treffen, eventuell auch Personen mit untüchtigen Herzen in besonderem Grade zu schützen. Ferner mag in manchen

[1]) Husemann-Hilger, Die Pflanzenstoffe. 2. Aufl. Berlin 1882. S. 556.

[2]) Liersch, Zur Vergiftung durch Terpentindunst. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Medizin **22**, 232. 1862.

[3]) Kobert, Zeitschr. f. d. ges. Naturwissensch. f. Sachsen u. Thüringen **49**, 27. 1877; Beiträge zur Terpentinölwirkung. Inaug.-Diss. Halle 1877.

[4]) K. B. Lehmann, Archiv f. Hyg. **34**, 321. 1899.

[5]) Husemann-Hilger, Die Pflanzenstoffe. 2. Aufl. Berlin 1882. S. 559.

[6]) Lewin, Obergutachten über Unfallvergiftungen. Leipzig 1912. S. 313.

[7]) Vgl. Orfila, Lehrbuch der Toxikologie. Übersetz v. Krupp. 1854. **2**, 570.



Fällen, wo ohne sachverständige Aufsicht Terpentinöl und ähnliche Substanzen zu therapeutischen Zwecken inhaliert werden, ein unerwünschter Effekt auf das Herz die Folge sein. Umgekehrt könnte man fragen, ob nicht die Campherbehandlung des Herzens durch vorsichtige Inhalation erweitert, eventuell verbessert werden könnte; die stimulierende Konzentration liegt ja wohl unterhalb der deletären; zweifellos ließe sich eine Wirkung sehr rasch erzielen und die Dosierung besser kontrollieren als bei subcutaner Ölinjektion. Störend ist nur die Reizwirkung des Camphers in den Luftwegen, die gerade in den Fällen erst recht unbequem wird, wo man den Campher anzuwenden pflegt. Immerhin sind ja Campherinhalationen in der Medizin nicht ganz unbekannt[1]); vielleicht ist es nur eine Frage sorgfältiger Dosierung, also der Einatmungstechnik, daß auch die Herzwirkung des Camphers bei dieser Applikationsweise am sichersten erzielt werde.

Endlich sei noch einer Beziehung gedacht, die mir möglich erscheint, obwohl sie erst durch weitere Untersuchungen zu erweisen wäre. P. Schrumpf[2]) glaubt aus Beobachtungen an seiner Klientel den Schluß ziehen zu müssen, daß bei gewissen Herzbeschwerden der Raucher, besonders Arhythmien, neben oder sogar vor dem Nicotin Parfümstoffe des orientalischen Tabaks ursächlich in Betracht kommen. Gewiß zählen diese zum Teil zu den Terpenen, und es wäre somit daran zu denken, ob minimale Wirkungen der gleichen Qualität, wie sie durch größere Dosen Terpendampf sinnfälliger zum Ausdruck kommen, in allmählicher Summation jene funktionellen Schädigungen setzen.

Zusammenfassung: Campherdämpfe von der Konzentration 1 : 1 000 000 bewirken bei der Einatmung in kurzer Zeit schwere Schädigung der Herzfunktion, desgleichen Camphendämpfe der 20- bis 30fachen Konzentration.

---

[1]) Vgl. Raspail, Bulletin de Thérapie **15**, 312; zit. nach Schmidts Jahrbüchern der ges. Medizin **22**, 282. 1839. Viele Lehrbücher der Arzneiverordnung führen Campherinhalationen auf, so z. B. noch Ewald - Heffter, 14. Aufl., 1911.

[2]) P. Schrumpf, Zeitschr. f. Balneol. **5**, 230. 1912.



Über verbrauchte Luft.

(5. Mitteilung[1]).

Von

Prof. Dr. **W. Weichardt** und Dr. **E. Schwenk.**

(Aus dem Hygien.-bakt. Institut der Universität Erlangen.)

(Mit 1 Textfigur.)

(*Eingegangen am 7. April 1913.*)

Daß die Beurteilung der Luftverunreinigungen eine recht schwierige ist und daß dabei die verschiedensten Faktoren in Betracht kommen, ist eine schon seit langem bekannte Tatsache. Die alleinige Berücksichtigung des hohen relativen Feuchtigkeitsgehaltes wird ebenso zu einseitigen Maßnahmen führen, wie der Wunsch, ausschließlich riechende Stoffe zu entfernen. Mit dem von Weichardt und seinen Mitarbeitern zuerst geführten Nachweis, daß in verbrauchter Luft Substanzen sind, welche die Katalysatorentätigkeit beeinflussen, ist zweifellos ein neuer Umstand hinzugekommen, welcher nicht außer acht gelassen werden darf. Sind doch die Lebensvorgänge als chemische Prozesse aufzufassen, die unter Mitwirkung von Katalysatoren vor sich gehen. Es dürfen also Substanzen, welche in der Ausatemluft sich befinden und die Katalysatorentätigkeit beeinflussen, keineswegs übersehen werden.

Dabei sind wir nicht berechtigt, derartige Substanzen nach ihrer sinnlichen Wahrnehmbarkeit zu beurteilen, denn daß wir, was die Prophylaxis vor Schädlichkeiten anbetrifft, in der grobsinnlichen Erkennbarkeit nur unvollkommene Schutzmittel besitzen, ist ja allgemein bekannt. Die feineren Methoden der Bakteriologie und Chemie lassen erkennen, wie unzulänglich die sinnliche Wahrnehmung, falls sie nicht durch ebendiese Methoden unterstützt wird, in den meisten Fällen ist. Das neu erschlossene Gebiet der Katalysatorenschädigungen ist in bezug auf seine hygienische Verwertung zweifellos der weitgehendsten Berücksichtigung und weiteren Bearbeitung wert. Dabei ist in Betracht zu ziehen, daß eine hygienische Prophylaxis ja nicht nur für Individuen geschaffen wird, die mit ausreichenden ausgleichenden Vorrichtungen gegen Schädlichkeiten versehen sind, sondern auch für

[1]) Mitteilung 1—4 siehe Literaturverzeichnis.



weniger Widerstandsfähige, welche gezwungen werden, dauernd sich gewissen Schädlichkeiten, wie sie zweifellos in verdorbener Luft vorhanden sind, auszusetzen.

Diese Schädlichkeiten erreichen durch die Dauer der Einwirkung eine beachtenswerte Größe, auch wenn sie an und für sich nur minimal genannt werden dürfen.

In Bd. 75, S. 265 des Archivs für Hygiene und in Nr. 35 der Münch. med. Wochenschr. 1912, wurde die gesetzmäßig ablaufende Beeinflussung von organischen und anorganischen Katalysatoren durch bestimmte Eiweißpräparate beschrieben.

Diese Versuche dienten als Grundlage für die Erforschung bisher unbekannter Gemische, wie sie z. B. in der Ausatemluft vorliegen. Auch hier findet sich eine quantitativ bestimmbare Beeinflussung der Katalysatorentätigkeit. Während man bei Verwendung von chemisch charakterisierbaren Substanzen zu gewissen sicheren Schlüssen berechtigt ist, müssen naturgemäß die Schlußfolgerungen beim Studium vorläufig noch nicht zu definierender, in geringer Menge vorhandener Substanzen in Exkreten mit einer gewissen Vorsicht gezogen werden. Und doch bietet die quantitative Verfolgung unserer Katalysatorenreaktion uns ein gutes Hilfsmittel, manche Eigenschaften dieser an sich nicht faßbaren, aber biologisch zweifellos nicht indifferenten Substanzen kennen zu lernen.

Das weitere Studium in diesem Gebiete erstreckte sich zunächst auf Versuche, die uns eine genauere Kenntnis unserer Katalysatorenreaktion überhaupt und ihrer Beeinflussung vermitteln sollten. Nach nicht veröffentlichten eingehenden Versuchen, bei denen die wichtigsten Faktoren verschiedentlich variiert wurden, ergab sich die in folgendem Abschnitt geschilderte Ausführungsform als die geeignetste für unsere Reaktion:

A. Verwendete Lösungen:

1. $^1/_{1000}$ n Thiosulfatlösung;
2. Jodkaliumstärkekleisterlösung;
3. Osmiumlösung;
4. Terpentinölwasser.

B. Herstellung der Lösungen:

1. Man löst 2 g Jodkalium und 1,2 g lösliche Stärke in 1 l frisch destilliertem Wasser. Die Stärkekleisterlösung wird gesondert hergestellt, indem man 1,2 g lösliche Stärke (bezogen von C. Grübler, Leipzig) mit wenig destilliertem Wasser verreibt und den Brei in etwa 80 ccm zum Sieden gebrachtes destilliertes Wasser schüttet; hierauf wird kurz aufgekocht und dann sofort unter der Wasserleitung bis zur Handwärme gekühlt. Diese so erhaltene konzentrierte Lösung wird in den 1000 ccm Meßkolben gegeben und nach Zugabe von 2 g Jodkalium auf die Marke aufgefüllt. Die Lösung muß öfter frisch hergestellt werden.



2. Die Katalysatorenlösung wird am besten durch Verdünnung einer Lösung von kolloidalem Osmium (bezogen von Grübler; Gehalt 0,0001 g im Liter) im Verhältnis 1 zu 5 Teilen Wasser erhalten.

3. Das Terpentinölwasser stellten wir nach v. Liebermann durch Ausschütteln von eingedicktem Terpentinöl mit destilliertem Wasser her[1]). Es wurde, falls es zu stark war, so verdünnt, daß der in der weiter unten beschriebenen Weise bestimmte Titer etwa 5 ccm betrug.

Die Titration geschah in kleinen, etwa 50 ccm fassenden Kölbchen mit breitem Hals, in die die einzelnen Lösungen mit Hilfe von Überlaufpipetten[2]) eingefüllt wurden.

Handelte es sich um wichtigere Bestimmungen, so wurde wie folgt verfahren: In die, in der gewünschten Reihenfolge aufgestellten Kölbchen wurden die oben angeführten Lösungen, mit Ausnahme des Terpentinölwassers, gefüllt. Die Reihenfolge wurde stets gleich eingehalten, so zwar, daß zuerst die Katalysatorenlösung (3 ccm), dann die auf ihr Verhalten zu prüfenden Zusätze (im Nullversuch entsprechend Wasser) und hierauf 5 ccm der Jodkaliumstärkekleisterlösung gegeben wurde. Die Einfüllung des Terpentinölwassers (2 ccm) geschah dann so, daß jedesmal der Stand der Uhr beim Einpipettieren des Terpentinölwassers notiert wurde. Beginnt man genau nach der gleichen Zeit bei jedem der Kölbchen mit der Titration, so kann man Zeitfehler, durch die eine vermehrte Jodausscheidung bedingt werden könnte, völlig ausschalten. Sonstige Arbeitsfehler lassen sich leicht vermeiden.

Zur Titration verwandten wir eine nach unserer Angabe gefertigte automatische Bürette, die nur 10 ccm faßt, bei der aber jeder ccm auf eine Strecke von etwa 5 cm verteilt ist, so daß noch die Hundertstel-Kubikzentimeter ziemlich gut abzuschätzen sind (F. & M. Lautenschläger, München). Zwei auf die angegebene Weise angestellte Paralleltitrationen differieren selten um mehr als 0,08 ccm $^1/_{1000}$ n Thiosulfat voneinander.

Für größere Reihenversuche ist dieses Verfahren etwas unhandlich. Wir begnügten uns damit, den Zeitfehler so auszuschalten, daß wir, natürlich stets in der Reihenfolge der Einfüllung des Terpentinölwassers, je drei parallele Titrationen durchführten und dann das Mittel nahmen. Auch hier war die Schwankung meistens $\pm$ 0,08 bis höchstens $\pm$ 0,1 ccm $^1/_{1000}$ n Thiosulfat.

Wir wählten stets die Zeit von 30 Minuten nach der Beendigung des Einfüllens zur Titration, da sich aus der für unser System gefundenen

[1]) Das Terpentinölwasser kann jetzt ebenfalls von Grübler bezogen werden.

[2]) Diese zum raschen und exakten Abmessen kleiner Flüssigkeitsmengen von W. Weichardt konstruierten Pipetten sind für Reihenversuche, bei denen es darauf ankommt, ganz dieselbe Flüssigkeitsmenge rasch in größere Gläserreihen zu bringen, sehr zu empfehlen. Zu beziehen bei F. & M. Lautenschläger.



Kurve ergab, daß um diese Zeit ein verhältnismäßig hoher Titer vorhanden ist, zugleich aber die Geschwindigkeit des Vorganges eine solche ist, daß man die Jodmenge in der Zeit einer Titration (etwa 1—1$^1/_2$ Minuten) als konstant ansehen kann.

Meistens wurden für einen Versuch 6 Kölbchen benutzt, von denen je drei für die Titration des vergifteten und 3 für die des nicht vergifteten Katalysators dienten. Die Einfüllung wurde stets in gleicher Weise bei den verschiedenen Lösungen von links nach rechts vorschreitend vorgenommen, wobei immer ein Kölbchen mit vergiftetem und eins mit nicht vergiftetem Katalysator abwechselten. Zur Ausführung der Titration ist unbedingt einige Übung notwendig, da die Blaufärbung durch das ausgeschiedene Jod zwar völlig auf Zusatz von Thiosulfat verschwindet, aber auch nach beendigter Titration rasch wiederkehrt. Es soll noch bemerkt werden, daß bei Verwendung frisch bereiteter Jodkaliumstärkelösung keine Rotfärbung beim Titrieren auftritt, sondern die Blaufärbung bei Zusatz von Thiosulfat allmählich abblaßt und die Lösung schließlich farblos erscheint. Einige Tage alte Jodkaliumstärkelösungen sind zwar brauchbar, doch ist dann der Endpunkt schon schwerer zu erkennen. Die Osmiumlösung[1]) behält ihre Wirksamkeit ziemlich konstant, während das Terpentinölwasser erst nach einigem Stehen ziemlich, aber nicht völlig beständig ist.

Deshalb müssen für alle Bestimmungen Kontrollen mit normalen Katalysatoren bezüglich mit Wasser ausgeführt werden, zur Bestimmung der jeweiligen Wirksamkeit des Systems. Man erhält dann Differenzwerte, die zwar ein Maß der jeweiligen Katalysatorenbeeinflussung, natürlich aber keine absoluten Werte sind.

Das anfänglich oftmals noch leicht getrübte Terpentinölwasser pflegt nach tagelangem Stehen klar zu werden. Doch ist es dann noch immer gut wirksam.

Handelt es sich im wesentlichen um eine Katalysatorenlähmung?

Zunächst war die wichtige Tatsache vollkommen sicherzustellen, ob bei diesen Versuchen eine Katalysatorenlähmung vorliegt, oder ob die Reaktionen durch andere Prozesse vorgetäuscht werden. Ist diese Tatsache der Katalysatorenbeeinflussung vollkommen sicher gestellt, so gewinnt die Reaktion bedeutend an Interesse, da es ja bekannt ist, daß im Körper katalytische Prozesse bei den Lebensvorgängen eine dominierende Rolle spielen. Es müssen also die Substanzen,

[1]) Über diagnostische Reaktionen, bei welchen Hämoglobin statt des anorganischen Katalysators verwendet wird, s. Archiv f. Hyg. **75**, S. 265. Ferner Sitzungsbericht der Ges. f. Morphologie und Physiologie. München 1912 u. d. physikalisch-medizin. Sozietät Erlangen, Bd. 44. W. Weichardt, Über neue chemische Methoden und ihre Verwertung.



die derartige Prozesse beeinflussen, besonders genau studiert werden und man darf sie, wenn sie in Exkreten vorkommen, keinesfalls vernachlässigen.

Zunächst sei auf die im Archiv f. Hygiene, Bd. 75, S. 270 ff., angeführten Beeinflussungskurven des Hämoglobins durch bestimmte Peptone hingewiesen, die kolorimetrisch mittels der Guajakreaktion gemessen wurden. Es zeigte sich hier, daß verhältnismäßig kleine Mengen dieser Eiweißderivate die Reaktion bei Verwendung einer bestimmtenMenge des Blutfarbstoffes anregen, stärkere Dosen sie lähmen. Ganz ähnlich verhielt sich auch Glycerinwasser, durch welches gebrauchte Luft von Menschen und Tieren längere Zeit geleitet worden war.

Schon der Gang dieser Kurven, die Anregung der Reaktion durch geringe Mengen und die Lähmung durch stärkere Konzentrationen, ließ vermuten, daß hier eine Katalysatorenbeeinflussung vorliege.

Sichere Schlüsse ließen sich bei Anwendung chemisch definierter Katalysatoren und von Substanzen, die besser charakterisierbar waren, als die Ausatmungsprodukte, gewinnen.

Globin aus Pferdeblut wurde in einer Lösung, die 0,05 g auf 100 ccm Wasser enthielt, verwendet. Die Substanz wurde mit einem Tropfen Essigsäure und wenig Wasser gut verrieben und dann nach dem Überspülen in ein 100 ccm Kölbchen mit destilliertem Wasser aufgefüllt. Von der so erhaltenen fast klaren Lösung wurde 1 ccm für jede Titration verwendet.

Es wurden zwei Doppelreihen von Kölbchen angesetzt, so daß zwei Reihen 3 ccm Osmiumlösung, die zwei anderen die gleiche Menge destillierten Wassers enthielten. Je eine Reihe mit Osmiumlösung und mit Wasser wurde nun mit 1 ccm der angesäuerten Globinlösung versetzt und in den entsprechenden zwei anderen Reihen das Volumen durch 1 ccm Wasser ergänzt. Hierauf standen die Kölbchen eine halbe Stunde, damit der Katalysator vergiftet werde. Nach dieser Zeit wurde Jodkaliumstärkelösung und hierauf Terpentinölwasser zugegeben und nach einer weiteren halben Stunde titriert (bei Zimmertemperatur).

Tabelle 1.

Zusätze außer Jodkaliumlösung und Terpentinölwasser		I	II	III	Mittel	Differenz
3 ccm Osmiumlösung	1 ccm Globinlsg.	2,68	2,75	2,85	2,76	2,57
	1 ccm H_2O	5,27	5,23	5,50	5,33	
3 ccm H_2O	1 ccm Globinlsg.	2,29	2,20	2,26	2,25	−0,49[1])
	1 ccm H_2O	1,76	1,75	—	1,76	

[1]) Das Minuszeichen bedeutet hier negative Vergiftung = Anregung.



Ein zweiter und dritter, zu anderer Zeit mit den gleichen Lösungen angestellter Versuch bestätigte den obigen Befund.

Tabelle 2.

Zusätze außer Jodkaliumlösung und Terpentinölwasser		I	II	Mittel	Differenz
3 ccm Osmiumlösung	1 ccm Globinlsg.	2,72	2,90	2,81	2,28
	1 ccm H_2O	5,04	5,13	5,09	
3 ccm H_2O	1 ccm Globinlsg.	1,70	1,75	1,73	— 0,19
	1 ccm H_2O	1,55	1,53	1,54	

Tabelle 3.

		I	II	III	Mittel	Differenz
3 ccm Osmiumlösung	1 ccm Globinlsg.	3,28	3,35	3,38	3,34	2,59
	1 ccm Wasser	5,93	5,93	—	5,93	
3 ccm Wasser	1 ccm Globinlsg.	2,40	2,50	—	2,45	— 0,30
	1 ccm Wasser	2,16	2,12	2,17	2,15	

Man sieht hieraus, daß der Titer bei Zusatz von Globin beträchtlich gegen den Versuch ohne Globin zurückbleibt.

Das Globin war nach Fr. N. Schulz hergestellt worden. Es sei dahingestellt, ob die bei der Herstellung nicht zu vermeidenden Eiweißspaltprodukte das eigentlich Wirksame bei dieser Katalysatorenvergiftung sind, eine Möglichkeit, auf die Prof. Abderhalden in liebenswürdiger Weise aufmerksam machte. Jedenfalls ergab auch dialysierte Globinlösung eine nur um ein geringes schwächere, sonst aber völlig gleichsinnige Reaktion.

Sollte es sich nicht um Katalysatorenlähmung handeln, so käme nur eine anderweitige Reduktion des Peroxyds im Terpentinölwasser als Ursache der Titerverminderung bei Zusatz von Globin in Frage. Es müßte dann das Gift, in unseren Versuchen Globin bzw. die in der Ausatemluft vorhandenen organischen Substanzen, von dem im Terpentinölwasser enthaltenen labilen Sauerstoff oxydiert werden.

Daher ließen wir Ausatemluft bzw. Globin längere Zeit mit Terpentinölwasser in Berührung und benutzten dieses dann um die Reaktion anzustellen. Zu gleicher Zeit wurden Kontrollproben angesetzt, die mit destilliertem Wasser auf das gleiche Volum gebracht wurden, wie im Vergiftungsversuch. Zwei gleiche Portionen Terpentinölwasser wurden, die eine mit etwas Globinlösung, die andere mit dem gleichen Volum destillierten Wassers versetzt und im ersten Versuch eine halbe Stunde, im zweiten 6 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dieser Zeit wurde wie gewöhnlich ein Versuch angesetzt:



Tabelle 4. Globin mit Terpentinölwasser vor dem Versuch $^1/_2$ Stunde zusammengebracht.

Zusätze außer Jodkaliumlösung u. Terpentinölwasser		I	II	III	Mittel	Differenz
3 ccm Osmiumlösung	1 ccm Globinlsg.	5,92	6,10	6,13	6,05	1,07
	1 ccm Wasser	7,04	7,14	7,18	7,12	
3 ccm Wasser	1 ccm Globinlsg.	3,26	3,35	3,50	3,37	— 0,31
	1 ccm Wasser	2,96	3,07	3,16	3,06	

Tabelle 5. Globin mit Terpentinölwasser vor dem Versuch 6 Stunden zusammengebracht.

Zusätze außer Jodkaliumlösung und Terpentinölwasser		I	II	III	Mittel	Differenz
3 ccm Osmiumlösung	1 ccm Globinlsg.	6,26	6,33	6,30	6,29	0,73
	1 ccm Wasser	6,91	7,03	7,13	7,02	
3 ccm Wasser	1 ccm Globinlsg.	3,34	3,40	3,50	3,41	— 0,30
	1 ccm Wasser	3,03	3,13	3,17	3,11	

In den Versuchen der Tabellen 1—3 ist das Globin mit dem Osmiumkatalysator im ganzen eine Stunde, mit dem Terpentinölwasser eine halbe Stunde in Berührung gewesen, in den entsprechenden Versuchen der Tabellen 4 und 5 aber wirkte es auf den Osmiumkatalysator nur $^1/_2$ Stunde, auf Terpentinölwasser 1 Stunde bzw. $6^1/_2$ Stunden ein. Würde die verminderte Jodausscheidung in den Versuchen mit Globinzusatz darauf zurückzuführen sein, daß dem Sauerstoffträger Sauerstoff entzogen wird, so müßten die Versuche in Tabelle 4 und 5 größere Differenzen ergeben, als die in Tabelle 1—3, da in den ersteren der Sauerstoffträger länger mit der organischen Substanz in Berührung war, als in den letzteren. Tatsächlich ist aber das Gegenteil der Fall: aus Tabelle 1—5 ist zu ersehen, daß die entsprechenden Differenzen in 1—3 größer sind als in 4 und 5.

Ganz ähnlich verhalten sich auch die Ausatemprodukte, wie die folgenden Versuche zeigen. Es wurde in diesen die Ausatemluft einer Anzahl von Mäusen mehrere Stunden lang durch Terpentinölwasser geleitet und nach Ergänzung des Volumens mit destilliertem Wasser titriert, ebenso auch ein gleiches Quantum von dem zum Versuche verwendeten und ebenso verdünnten Terpentinölwasser:

Tabelle 6.

Die Luft wurde 6 Std. durch die auf S. 291 beschriebene Waschflasche, die mit 30 ccm Terpentinölwasser gefüllt war, geleitet. In die Zuleitungsröhre war eine 4 cm lange Watteschicht eingeschaltet, um die gröberen Teilchen zurückzuhalten. Die verwendeten 16 Mäuse wogen 268 g.



Zusätze außer Jodkaliumlösung und Terpentinölwasser		I	II	III	Mittel	Differenz
3 ccm Osmiumlösung	1 ccm (Luftversuch)	2,45	2,41	2,47	2,44	2,63
	1 ccm (Nullversuch)	5,01	5,05	5,16	5,07	
3 ccm Wasser	1 ccm (Luftversuch)	1,50	1,56	1,53	1,53	0,12
	1 ccm (Nullversuch)	1,61	1,69	—	1,65	

Tabelle 7.

Ein zweiter Versuch wurde ohne vorgelegte Watte durchgeführt. Die 12 Mäuse wogen 243 g.

Zusätze außer Jodkaliumlösung und Terpentinölwasser		I	II	III	Mittel	Differenz
3 ccm Osmiumlösung	1 ccm (Luftversuch)	1,84	1,85	1,83	1,84	3,04
	1 ccm (Nullversuch)	4,95	4,82	—	4,88	
3 ccm Wasser	1 ccm (Luftversuch)	1,40	1,43	1,48	1,44	0,23
	1 ccm (Nullversuch)	1,61	1,70	1,70	1,67	

Vorerst zeigen diese Versuchsreihen, daß die Einschaltung eines kleinen Wattefilters für die Wirkung fast ohne Bedeutung ist. Die lähmenden Substanzen passieren also Wattefilter und können deshalb aus groben Teilchen nicht bestehen. Ferner sprechen die Differenzen deutlich zugunsten der Katalysatoren lähmenden Wirkung der Exkretionsprodukte der Maus.

Obgleich die Zeit der Berührung der in dem Terpentinölwasser aufgefangenen Gifte mit dem Katalysator nur eine kurze (30 Minuten) war, ist die Jodausscheidung im Vergleich zu der des Kontrollversuchs mit nicht veränderten Reagentien eine sehr geringe. Zwar ist auch ohne Verwendung des Katalysators eine, aber nur um ein wenig geringere Jodausscheidung bei Verwendung mit Exkretionsprodukten durchlüfteten Terpentinölwassers festzustellen. Diese ist aber so gering, daß sie gegenüber der stark verminderten Jodausscheidung bei Anwendung des Osmiums kaum in Betracht kommt. Überdies kann man im Zweifel sein, ob diese geringe Differenz ihre Erklärung nicht darin findet, daß der im Terpentinölwasser gelöste Sauerstoff bei der Durchlüftung entfernt wird.



Auch ist im Hinblick auf den folgenden Versuch eine vergiftende Wirkung auf eine im Terpentinölwasser vorhandene katalytisch wirkende Substanz nicht ganz von der Hand zu weisen.

Eine 1%ige Wasserstoffsuperoxydlösung wurde allein und bei Gegenwart von Terpentinölwasser mit JK zur Reaktion gebracht. Die Titration erfolgte nach einer halben Stunde.

Tabelle 8.

Zusätze	I	II	III	IV	Mittel
JK + H_2O_2 + H_2O	3,57	3,41	3,60	3.30	3,47
JK + Terpentinölwasser + H_2O	4,37	5,15	5,60	5,43	5,14
JK + H_2O_2 + Terpentinölwasser	20,20	17,45	18,55	—	18,73

Aus der Tabelle geht hervor, daß die Summe der Jodausscheidungen bei weitem größer ist, wenn Wasserstoffsuperoxyd und Terpentinölwasser zusammen, als wenn sie getrennt verwendet werden. Man sieht hieraus, daß die Annahme einer eigenen katalytisch wirkenden Substanz im Terpentinölwasser vielleicht nicht ohne Grund ist. (Säure des Terpentinölwassers?)

Es ist uns aber auch gelungen, den direkten Beweis der lähmenden Wirkung für die in die Luft übergehenden Exkretionsprodukte zu führen. Wir ließen 6 mittelgroße Mäuse durch 30 ccm eines Gemisches von gleichen Teilen Wasser und reinstem Glycerin atmen. Mit 3 ccm der nach dem Auffüllen mit Wasser auf 40 ccm erhaltenen Lösung wurde ohne Katalysatorzusatz der Titrationsversuch durchgeführt. Als Kontrolle diente eine gleiche Mischung von Glyzerin und Wasser.

Tabelle 9. Versuch ohne Katalysator.

	I	II	III	Mittel	Differenz
Vergiftungsversuch	2,14	2,09	2,07	2,10	0,02
Nullversuch	2,14	2,14	2,09	2,12	

Man sieht, daß hier von einer Beeinflussung des Systems nicht die Rede sein kann. Trotzdem das Terpentinölwasser 30 Minuten in Berührung mit den in der Glycerin-Wassermischung enthaltenen organischen Substanzen war, ist eine Sauerstoffabgabe nicht festzustellen.

Ganz anders verhielten sich die ausgeatmeten Produkte gegen den Osmiumkatalysator, wie der folgende, mit dem eben gegebenen gleichzeitig angestellte Versuch zeigt:

Zu 3 ccm Osmiumlösung wurden je 3 ccm der obigen Glycerin-Wasser gemische gegeben. Zu der einen Probe war jenes Glycerin-Wasser verwendet worden, durch welches die verbrauchte Luft von den Mäusen geleitet



worden war, zu der anderen Probe die ursprüngliche Glycerinwassermischung. Dann wurde eine halbe Stunde zur Vergiftung stehen gelassen.

Tabelle 10. Versuch mit Katalysator.

	I	II	Mittel	Differenz
Vergiftungsversuch	3,15	3,14	3,15	0,52
Kontrollversuch	3,70	3,64	3,67	

Die große Differenz zwischen beiden Versuchen ist nicht anders als durch eine tatsächliche Vergiftung des Katalysators zu erklären, obgleich die Bedingungen hier recht ungünstig sind.

Versuche mit verbrauchter Luft.

Wir erprobten vorerst die Weichardt-Kelbersche Methode in Versuchen mit der Ausatemluft von Tieren. Kann man doch Versuchstiere leicht in einem kleinen Raum unterbringen und die durch diesen gesaugte Luftmenge gut nach allen Richtungen hin kontrollieren.

Als Aufenthaltsort für die verwendeten Tiere (Meerschweinchen oder Mäuse) diente eine Pulverflasche mit breitem Hals, deren Boden durchbohrt war. (Zeichnung: Archiv f. Hygiene Bd. 75, S. 265). Um möglichst zu verhindern, daß Exkremente abgeschieden wurden, ließen wir in einigen Versuchen die Meerschweinchen vorher eine Zeitlang hungern, doch hatte dies auf den Ausfall keinen Einfluß. Die große Öffnung der Flasche war mit einem Kork, durch den ein umgebogenes Glasrohr führte, geschlossen, die kleine im Boden der Flasche durch einen Gummistopfen. Durch diesen ging eine Glasröhre, die an dem in die Flasche ragenden Ende gekrümmt war. Dadurch sollte vermieden werden, daß bei Berührung der Mündung des Rohres durch die Schnauze des Tieres Speichel usw. in die Röhre gelange. An diese Röhre wurde direkt die neben gezeichnete Waschflasche und an diese eine Gasuhr angeschlossen (Fig. 1).

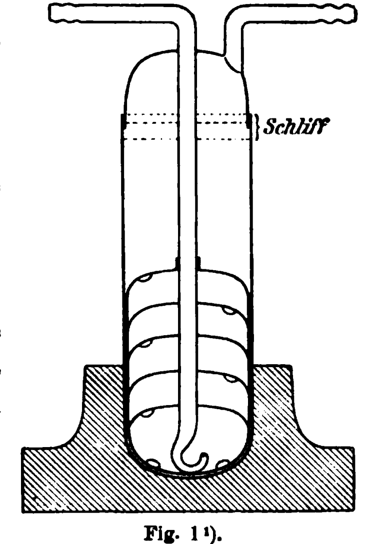


Fig. 1[1]).

Daß das Auffangen in Waschflaschen, welches für die Titration ja nicht zu umgehen ist, keineswegs das Verfahren darstellt, durch welches unsere nachzuweisenden Substanzen vollständig zurückgehalten werden, wurde durch Versuche gezeigt, in denen wir eine zweite Waschflasche hinter die erste geschaltet hatten. Nach längerem Durch-

[1]) Das Prinzip dieser Konstruktion ist den Extraktionsapparaten nach C. von der Heide entlehnt.

leiten zeigte sich auch in der zweiten Flasche noch deutliche Lähmung des Katalysators, wenn nach einigem Stehen titriert wurde.

Recht günstige Erfolge in bezug auf das Auffangen unserer Substanzen hatten wir beim Überleiten der Luft über Glycerin, das auf Flächen, z. B. über Glaswolle, verteilt war. Dieses Verfahren eignet sich jedoch nicht für quantitative praktische Zwecke.

In die beschriebene Waschflasche wurden 30 ccm einer Mischung von 1 Teil reinstem Glycerin und 1 Teil unserer Osmiumlösung pipettiert, das Ganze gewogen und an den Tierbehälter angeschlossen. Beim Durchsaugen der Luft muß einerseits darauf geachtet werden, daß der Luftstrom möglichst langsam durchgehe, schon um das Mitreißen fein verstäubter Flüssigkeit möglichst zu verhindern, andererseits darf aber nicht zu langsam gesaugt werden, weil sonst die Tiere zugrunde gehen.

Aus der folgenden Tabelle ist zu ersehen, wie lange jedesmal durchgesaugt wurde. In 3 Stunden gingen dabei etwa 180 l Luft durch die Waschflasche. Nach dem Durchleiten wurde gewogen und hierauf so weit mit Wasser aufgefüllt, daß eine Gewichtsvermehrung um 10 g eintrat. Dies geschah, um die Volumenveränderungen auszuschalten, die einerseits durch mitgerissene Wasserteilchen, andererseits durch das Kondenswasser der Ausatemluft hervorgerufen werden. Hierauf wurden stets je zwei parallele Versuchsreihen angesetzt, von denen die eine (in der Tabelle mit a bezeichnet) mit vergiftetem, die andere (mit b bezeichnet) mit unvergiftetem Katalysator beschickt wurde. Der letztere wurde durch Mischung von 30 ccm der Glycerinkatalysatorenmischung mit 10 ccm Wasser erhalten. Meistens wurde sofort nach Anstellung des Versuchs titriert, doch mußte die Titration bisweilen auf den nächsten Tag verschoben werden. Es scheint dies Verfahren sogar empfehlenswerter, weil bei einigen Proben, die sowohl gleich nach dem Versuch als auch viele Stunden später titriert wurden, größere Differenzen sich bei den späteren Titrationen ergaben.

Tabelle 11.

Versuchs-Nr.	Tiergewicht	Durchleitungsdauer	Titriert	Mittelwert aus 3 Titrationen	Differenz
1 a b	Meerschw. —	9 h	sofort „	0,39 1,09	0,70
a b	do.	9	nach 20 h do.	0,63 1,60	0,97
2 a b	Meerschw. 295	9 h	sofort „	0,13 1,33	1,20
3 a b	Meerschw. 440	9 h	sofort „	0,0 0,92	0,92



Versuchs-Nr.	Tiergewicht	Durchleitungs-dauer	Titriert	Mittelwert aus 8 Titrationen	Differenz
4a b	Meerschw. 310	9 h	sofort "	0,0 1,30	1,30
5a b	Meerschw. 402	9 h	sofort "	0,26 1,63	1,37
6a b	Meerschw. 345	9 h	sofort "	6,19 6,81	0,62
a b	do.	9 h	nach 14 h "	5.39 6,10	0,71
7a b	Meerschw. 400	9 h	nach 14 h "	3,63 4,33	0,70
8a b	Meerschw. 413	9 h	sofort "	2,88 4,29	1,41
9a b	Meerschw. 280	9 h	sofort "	4,16 5,44	1,28
10a b	Meerschw. 390	9 h	nach 16,5 h "	2,29 3,63	1,34
11a b	Meerschw. 290	9 h	nach 14 h "	2,97 4,10	1,13
12a b	Meerschw. 230	9 h	sofort "	2,53 3,99	1,46
13a b	Meerschw. 325	9 h	sofort "	2,84 4,31	1,47
14a b	Mäuse 150	8,5 h	nach 14 h "	1,76 3,33	1,57
15a b	Mäuse 141	9 h	nach 16 h "	1,47 2,74	1,27
16a b	Mäuse 161	9 h	sofort "	2,28 3,64	1,36
17a b	Mäuse 153	9 h	sofort "	1,40 2,76	1,36
18a b	Mäuse 221	9 h	nach 16 h "	2,21 3,46	1,25
19a b	Mäuse 162	9 h	sofort "	1,58 3,82	2,24
20a b	Mäuse 217	9 h	sofort "	1,57 3.54	1,97



Wie bereits wiederholt hervorgehoben wurde, stehen wir erst im Beginn einer Erforschung der Katalysatorenschädigung durch Exkretionsprodukte, die in die Luft übergehen. Es war unsere erste Aufgabe, nachzuweisen, daß eine Katalysatorenlähmung unzweifelhaft stattfindet.

Was die genauere quantitative Bestimmung der nach dieser Richtung hin in verbrauchter Luft von Wohnräumen wirkenden Schädlichkeiten anbetrifft, so sind für die weitere Forschung ganz bestimmte Gesichtspunkte bereits gegeben. Bisher verwandten wir Paalsches kolloidales Osmium, das durch Anwesenheit eines Schutzkolloides stabilisiert ist. Die gefundenen Werte in verschiedenen Räumen sind aus der folgenden Tabelle ersichtlich. Ein Teil von unseren Bestimmungen in der Luft bewohnter Räume ließ eine titrierbare Katalysatorenschädigung nicht erkennen. Offenbar ist die Luft mancher Räume besonders stark mit Katalysatoren lähmenden Substanzen angereichert, ohne daß uns vorläufig die Herkunft dieser Stoffe bekannt ist[1]).

Auch wenn die Luft von verschiedenen Personen durch katalysatorenhaltige Lösungen geblasen wurde, traten auffällige Differenzen auf. Bei manchen Personen wurden zweifellos mehr Katalysatoren lähmende Substanzen ausgeschieden, als bei anderen; dabei konnte bei unseren Versuchspersonen die Ursache nicht in mangelnder Mundpflege gefunden werden. Wir neigen der Ansicht zu, daß nach den verschiedenen Tageszeiten Differenzen in der Ausscheidung bestehen, und daß auch das Alter der Individuen nicht bedeutungslos ist. Alle diese Verhältnisse sollen noch genauer untersucht werden. Hierzu ist es nötig, für geringe Mengen der Katalysatoren lähmenden Substanzen noch feiner abstufbare Bestimmungsmöglichkeiten zu schaffen. Die Paalschen Katalysatoren, wie sie uns bisher zur Verfügung standen, scheinen uns hierfür noch zu stabil zu sein. In letzter Zeit hatte Herr Professor Paal die Liebenswürdigkeit, uns ein kolloidales Osmiumhydroxyd mit nur 24% Schutzkolloidgehalt zur Verfügung zu stellen. Mit diesem Katalysator führten wir den Versuch Nr. 7 in einem mäßig besetzten Kinematographentheater aus. Zu den übrigen Versuchen verwandten wir den oben beschriebenen Katalysator.

Die in Tabelle 12 gegebenen Differenzen sind die Unterschiede zwischen der Kontrollbestimmung und der Lufttitration und Mittel aus je 3 Bestimmungen.

Zum Durchsaugen der Luft wurde die in Nr. 35 der Münch. med.

[1]) Die Kohlensäurewerte waren in den hier angeführten Fällen, soweit sie bestimmt wurden, immer um etwa 1‰ schwankend gefunden worden. Nach unseren bisherigen Erfahrungen scheint ein Parallelismus zwischen der Katalysatorenbeeinflussung und dem Kohlensäurewert nicht zu bestehen. Genauere Versuche in dieser Richtung sollen später mitgeteilt werden.



Wochenschr. 1912 beschriebene Apparatur der Firma Reiniger, Gebbert und Schall verwendet.

Tabelle 12.

Nr.	Ort	Liter durchgeleitet	Titriert nach	Differenz ccm $^1/_{100}$ n Thiosulfat
1.	Redoutensaal	etwa 25	9^h	0,25
2.	Theater	etwa 25	13^h	0,14
3.	Kinematograph	8	16^h	0,35
4.	Lesesaal	21,2	13^h	0,11
5.	Lesesaal	54,6	19^h	0,25
6.	Theater	30	48^h	0,12
7.	Kinematograph	23	20^h	0,19

Zusammenfassung.

1. In der Arbeit wird gezeigt, daß mit gewissen chemisch charakterisierbaren Substanzen unter Verwendung unserer Jodtitrationsmethode eine Katalysatorenlähmung sicher nachzuweisen ist.

2. Diese Katalysatorenlähmung ist auch vorhanden, wenn man durch den Aufenthalt von Tieren und Menschen verbrauchte Luft auf Katalysatoren einwirken läßt.

3. Vorläufige Versuchsresultate, gewonnen mit verbrauchter Luft aus geschlossenen Räumen, lassen eine weitere Ausarbeitung dieser Methode als praktisch wertvoll erscheinen.

Literaturverzeichnis.

Weichardt, W., Über Ausatemluft. Archiv f. Hyg. **65**, S. 252.
— Über Eiweißspaltprodukte in der Ausatemluft. Archiv f. Hyg. **74**, S. 185.
— und H. Stötter, Über verbrauchte Luft. Arch. f. Hyg. **75**, S. 265.
— und C. Kelber, Über Luftuntersuchungen. Münch. med. Wochenschr. Nr. 35, 1912.



Gibt es lebenswichtige, bisher unbekannte Nahrungsstoffe?

Von

Emil Abderhalden und **Arno Ed. Lampé.**

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Halle a. d. S.)

(*Eingegangen am 28. März 1913.*)

Bis vor kurzem war die Vorstellung herrschend, daß bestimmte anorganische und kompliziert gebaute organische Nahrungsstoffe notwendig sind, um den tierischen Organismus zu erhalten und ihn zu seinen Leistungen zu befähigen. Zu den anorganischen Nahrungsstoffen wurden außer dem Wasser und dem Sauerstoff jene Elemente gerechnet, die man in den tierischen Geweben selbst antraf. Einen guten Einblick in den Nahrungsbedarf des tierischen Organismus bei besonders großen Leistungen — Wachstum — ergibt die Erforschung der Zusammensetzung der Milch, der einzigen Nahrung des Säuglings. Systematisch durchgeführte Stoffwechselversuche haben neuerdings eine Modifikation der Definition der Nahrungsstoffe des tierischen Organismus gezeitigt, indem der Beweis erbracht wurde, daß Hunde mit den einfachsten Bausteinen der Nahrungsstoffe — sowohl organischen als anorganischen — nicht nur im Stoffwechselgleichgewicht sich halten können, sondern ganz beträchtliche Gewichtszunahmen aufweisen[1]. Von dieser Basis aus war die Möglichkeit gegeben, für jeden einzelnen Baustein zu prüfen, ob er absolut unentbehrlich ist, oder ob er sich ersetzen läßt. Da wir die Bausteine der unentbehrlichen Nahrungsstoffe, wie es nach Versuchen an Hunden scheint, alle kennen, so sind wir in der Lage, auf Grund ihrer Eigenschaften sie aus einem Gemisch von Bausteinen verschiedener Art zu entfernen und nach Belieben durch Verbindungen ähnlicher Konstitution zu ersetzen. Oder wir können einen oder mehrere Bausteine entfernen und beobachten, ob das Versuchstier mit dem verbliebenen Reste an Bausteinen auskommt. Als experimentum crucis können wir nach Zusatz des Weggenommenen in exakter Weise feststellen, ob wirklich nur die fehlenden Bausteine die Ursache des erhaltenen Resultates

[1]) Vgl. Emil Abderhalden, Fütterungsversuche mit vollständig abgebauten Nahrungsstoffen. Lösung des Problems der künstlichen Darstellung der Nahrungsstoffe. Zeitschr. f. physiol. Chemie **77**, S. 22. 1912. Synthese der Zellbausteine in Pflanze und Tier. Berlin 1912. Verlag von Julius Springer.



waren. Bis jetzt konnte in einwandfreier Weise bewiesen werden [Willcock und Hopkins[1]), Abderhalden[2])], daß Tryptophan nicht ersetzbar ist. Dasselbe gilt offenbar auch für Phenylalanin und Tyrosin[2]). Wir stehen hier am Beginn eines ganz neuen Forschungsgebietes. In gewissem Sinne stellt es eine Übertragung der Frage nach der Vertretbarkeit der einzelnen Nahrungsstoffe auf die Ersetzbarkeit der einzelnen Bausteine, speziell der Proteine, dar.

Je mehr man die synthetischen Fähigkeiten der tierischen Zelle untersucht hat, um so mehr hat sich gezeigt, daß sie viel umfassendere Synthesen auszuführen vermag, als man früher geglaubt hat. Gleichzeitig hat sich mehr und mehr ergeben, daß bindende Schlüsse auf dem Gebiete des Gesamtstoffwechsels und auch des Zellstoffwechsels erst nach langdauernden Beobachtungen und aus mehreren Versuchen zu ziehen sind. Jede einzelne Feststellung bedarf unbedingt der Prüfung von mehreren Gesichtspunkten aus, soll nicht durch einseitig angewandte Methoden und vor allem durch die gewählte Versuchsanordnung ein weittragender Schluß die weitere Forschung auf unrichtige Bahnen bringen. Wie vorsichtig man in der Beurteilung von Versuchsresultaten sein muß, haben Versuche von E. Grafe[3]), Abderhalden und Hirsch[3]) Abderhalden und Lampé[3]) über den Einfluß von Ammoniak- und Salpeterstickstoff ergeben. Eine wiederholt beobachtete „günstige" Beeinflussung der Stickstoffbilanz ließ sich schließlich wohl eindeutig im Sinne einer Verlangsamung des Stickstoffstoffwechsels der Körperzellen deuten. Ja, es spricht manches dafür, daß direkt eine schädigende, durch die zugeführte Stickstoffverbindung verursachte Wirkung vorlag.

Die Feststellung, daß der Hund mit den anorganischen und organischen Bausteinen der Nahrungsstoffe auskommt, darf selbstverständlich nicht ohne weiteres auf alle Tierarten ausgedehnt werden, ohne daß entsprechende Versuche durchgeführt sind. Der Hund ist für derartige Versuche ein ausgezeichnetes Objekt, weil er normalerweise seine Nahrung — Fleisch — sehr rasch in seinem Magen-Darmkanal abbaut, also offenbar auch in seinen Geweben mit einer raschen Verwertung der resorbierten Abbaustufen vertraut ist. Er ist in gewissem Sinne auf das Erscheinen vieler Abbaustufen eingerichtet. Wir dürfen nicht vergessen, daß wir mit der Verfütterung eines Gemisches von einfachsten Abbaustufen, mit dem wir gewissermaßen der ganzen Verdauung vorgreifen, Verhältnisse schaffen, die nicht als normale zu betrachten sind. Im stufenweisen Abbau der Nahrungsstoffe im Magen-Darmkanal hat

[1]) Willcock und Hopkins, The importance of individual amino-acids in metabolism. Observations on the effect of adding tryptophane to dietary in which Zein is the sole nitrogenous constituent. Journ. of physiol. **35**, S. 88—102. 1907.

[2]) E. Abderhalden, l. c., und Weitere Versuche über die synthetischen Fähigkeiten des Organismus des Hundes. Zeitschr. f. physiol. Chemie **83**, S. 444. 1913.

[3]) Vgl. Zeitschr. f. physiol. Chemie **77—83**.



der tierische Organismus eine außerordentlich feine Regulation, um zu verhindern, daß auf einmal viele einfachere und einfachste Abbaustufen entstehen und zur Resorption kommen.

Der Pflanzenfresser ist von vornherein für derartige Stoffwechselversuche wenig geeignet, da sein ganzer Darmkanal auf eine langsame Verdauung eingerichtet ist. Man muß, wie die Erfahrung gezeigt hat, die Pflanzenfresser ganz allmählich an abgebaute Nahrungsstoffe gewöhnen. Ein Erfolg ist noch am ehesten zu erwarten, wenn man junge Tiere mit Milch aufzieht und diese dann durch Verdauungsprodukte ersetzt. Während es bis jetzt nicht glückte, Kaninchen längere Zeit mit tief abgebauten Nahrungsstoffen zu ernähren, waren die Erfolge nach dem einen von uns (Abderhalden) bedeutend bessere, als Milchkaninchen zu den Versuchen verwendet wurden[1]).

Erscheint nach den vorliegenden Stoffwechselversuchen die Ernährung des tierischen Organismus als ein scheinbar gelöstes Problem, so gibt uns andererseits die Beobachtung außerhalb des Laboratoriums doch noch mancherlei Rätsel auf. Es kommt dies schon in manchen allgemeinen Ausdrücken zum Vorschein. So sagen wir z. B., daß eine bestimmt zusammengesetzte Nahrung für einen bestimmten Organismus nicht zuträglich ist, während die gleiche Nahrung in anderen Fällen ausgezeichnet verwertet wird. Derartige Beobachtungen treffen wir namentlich in der Säuglingsernährung an. Ein Wechsel der Milch oder der Nahrung überhaupt kann geradezu lebensrettend wirken. Die Laboratoriumserfahrung hat ferner gezeigt, daß ein Diätwechsel bei Stoffwechselgleichgewicht fast immer zunächst zu dessen Störung führt. Erst allmählich stellt der Organismus sich wieder ein. Das normale Individuum braucht im allgemeinen keine Anweisungen über die Art seiner Ernährung. Es findet sich allein zurecht. Beim Kranken liegen die Verhältnisse erheblich anders. Wir wissen, daß der erfahrene Arzt durch Aufstellung bestimmter Kostformen die Ernährung günstig beeinflussen kann. Eine streng wissenschaftliche Grundlage haben diese, den einzelnen Krankheiten und Zuständen angepaßten Kostformen nicht. Man spricht zwar von mehr oder weniger leicht verdaulichen Nahrungsmitteln und will in manchen Fällen die Gewebe vor dem Eintritt mancher Verbindungen bewahren. Man muß jedoch zugeben, daß vorläufig bei der Aufstellung bestimmter Kostformen die praktische Erfahrung in der Hauptsache ausschlaggebend ist.

Wenn wir im Stoffwechselversuch feststellen können, daß mehrere Versuchstiere unter genau gleichen äußeren Bedingungen auf die gleiche Nahrung verschieden reagieren, dann sprechen wir von individuellen Unterschieden. Diese können z. B. durch eine verschieden gute Ausnützung der zugeführten Nahrung bedingt sein. Man kann jedoch auch

[1]) Nicht veröffentlichte Versuche.



bei gleich guter Resorption erhebliche Unterschiede in der Stoffwechselbilanz finden, besonders wenn man die Versuche, was absolut notwendig ist, auf lange Perioden ausdehnt. Derartigen Befunden können mannigfaltige Ursachen zugrunde liegen. Einmal können die Gewebszellen aus irgendeinem Grunde die ihnen zugeführten Stoffe mehr oder weniger gut ausnützen. Seitdem wir genau wissen, daß der gesamte Zellstoffwechsel von einer ganzen Reihe von Organen aus bis in alle Einzelheiten reguliert wird, können wir uns leicht ein Bild eintretender Störungen des Zellstoffwechsels machen. Es liegen aber auch noch andere Möglichkeiten vor, die in gewissem Sinne eine bestimmte Nahrung teilweise entwerten können. So kann, worauf schon von den verschiedensten Seiten hingewiesen worden ist, die Darmflora einen entscheidenden Einfluß auf den Stoffwechsel der Zellen gewinnen, indem die im Darm vorhandenen Mikroorganismen manche Bausteine der Nahrung so abbauen, daß die Körperzellen sie nicht mehr verwerten können, oder es entstehen gar Produkte, die direkt schädigend wirken. Diese Wirkung kann mannigfaltiger Natur sein. Einmal kann die Verdauung an sich durch entstehende Säuren, Basen oder Gase usw. gestört werden, oder aber es gelangen schädlich wirkende Produkte, die der Bakterientätigkeit entstammen, zur Resorption. Ein Nahrungswechsel beeinflußt oft die Darmflora in ganz ausgesprochener Weise und kann allein dadurch die Ernährung günstiger gestalten. Es sollen diese Erörterungen nur darauf hinweisen, daß wir zwar die Grundlagen der ganzen Ernährung beherrschen, daß aber die Ernährungsfrage ganz sicher nicht von den Nahrungsstoffen allein aus lösbar ist. Die Verdauung mit ihren Nebenerscheinungen, die Darmflora, die Resorption und schließlich die Zelltätigkeit in jedem einzelnen Organ geben so viele Möglichkeiten der Störungen aller Art ab, daß wir bei der Prüfung der Wertigkeit einer Nahrung all diesen Momenten nachgehen müssen.

Daß man in der Beurteilung der Resultate von Stoffwechselversuchen sehr vorsichtig sein muß, das ergeben neuerdings mitgeteilte Versuche von F. G. Hopkins[1]) einerseits und Th. B. Osborne und L. B. Mendel[2]) andererseits. Hopkins fand, daß junge Ratten nicht wachsen, wenn man ihnen sorgfältig gereinigte Nahrungsstoffe — Casein, Stärke, Schweinefett, Rohrzucker und Salze — selbst in großen Mengen gibt. Wurde einem solchen Nahrungsgemisch eine ganz geringe Menge Milch zugefügt, dann trat normale Gewichtsvermehrung ein. Osborne und Mendel fanden normales Wachstum in ausgedehnten

[1]) Gowland Hopkins, Fütterungsversuche als Hinweis auf die Wichtigkeit von Nebenfaktoren bei normaler Diät. Journal of Physiol. **44,** 425, 1912.

[2]) Osborne, Th. B., und L. B. Mendel, unter Mitwirkung von E. L. Ferry, Beobachtungen über Wachstum bei Fütterungsversuchen mit isolierten Nahrungssubstanzen. Zeitschr. f. physiol. Chemie **80,** S. 307. 1912.



Versuchen, wenn sie sorgfältig gereinigte Nahrungsstoffe — Casein, Stärke, Fett — und ein künstliches Salzgemisch verfütterten. Gewiß ist der positiv ausfallende Versuch bedeutungsvoller als der negative Befund. Die weitere Forschung muß zeigen, worauf die Differenz in den Resultaten der Versuche dieser Autoren beruht.

Wir kennen aus der Pathologie eine Anzahl von Störungen mehr oder weniger schwerer Art, als deren Ursache immer wieder das vollständige oder teilweise Fehlen bestimmter Nahrungsstoffe vermutet worden ist. Das klassische Beispiel für eine derartige Annahme ist die Chlorose. Ihr sollte eine ungenügende Eisenzufuhr zugrunde liegen. Daß es möglich ist, Tiere vollständig anämisch zu machen und bei jungen Tieren das Wachstum einzuschränken, wenn man eine sehr eisenarme Nahrung — Milch, Milchreis — wählt, ist durch das Experiment bewiesen worden[1]). Dagegen ist es nie geglückt, ein der typischen Chlorose entsprechendes Krankheitsbild bei Tieren hervorzurufen. Daß Menschen, wenn sie sich hauptsächlich mit eisenarmen Nahrungsmitteln — Milch, Weißbrot, geschälten Früchten usw. — ernähren, schwer anämisch werden können, lehrt die tägliche Erfahrung. Niemand wird wohl heute noch bezweifeln, daß die typische Chlorose auch dann entstehen kann, wenn die Eisenzufuhr eine durchaus genügende ist. Es sind bestimmte Faktoren noch unbekannter Natur vorhanden, die die Verschiebung der Blutzusammensetzung bewirken. Nicht unerwähnt wollen wir lassen, daß die Betrachtung der Chlorose einzig und allein an Hand des Blutes sicher eine ungenügende ist, denn es können außer den roten Blutkörperchen auch Gewebszellen in ihrem Eisenstoffwechsel gestört sein.

Ein zweites Krankheitsbild, das gleichfalls wiederholt auf die mangelhafte und vielleicht ungeeignete Zufuhr bestimmter Nahrungsstoffe zurückgeführt worden ist, ist die Rachitis. Jetzt wird wohl niemand mehr die mangelhafte Verkalkung des Knochens auf eine zu geringe Kalkzufuhr allein zurückführen[2]). Wir wissen jetzt, daß die organische Grundsubstanz des Knochens in ihrem Aufbau ausschlaggebend ist für die Anlagerung des Calciums in der richtigen Form.

Der Versuch, die Osteomalacie auf das Fehlen genügender Mengen bestimmter Nahrungsstoffe zurückzuführen, muß auch als mißlungen bezeichnet werden. Seitdem wir wissen, daß das Werden und Geschehen in jedem einzelnen Organe in vieler Beziehung von anderen Geweben aus beherrscht wird, zwingt jede Abweichung vom normalen Bau be-

[1]) Vgl. z. B. die Arbeiten von Emil Abderhalden: Zeitschr. f. Biologie **39**, 113, 193 u. 483. 1900.

[2]) Vgl. hierzu Emil Abderhalden: Lehrbuch der physiol. Chemie. Kapitel: Anorganische Nahrungsstoffe.



stimmter Zellarten und deren Funktion zu einer sorgfältigen Analyse aller Möglichkeiten. Es sei z. B. auf den Einfluß der Schilddrüse, der Thymus, der Hypophyse und der Keimdrüsen auf das Knochenwachstum hingewiesen. Ferner sei daran erinnert, daß nach neueren Erfahrungen die Glandulae parathyreoideae einen wichtigen Einfluß auf den Kalkstoffwechsel haben. Der Milz wird eine zentrale Stellung im Eisenstoffwechsel zugeschrieben (Asher u. A.).

Außer den genannten Krankheiten sind eine Reihe anderer beobachtet worden, als deren Ursache man immer wieder das Fehlen oder doch eine ungenügende Zufuhr bestimmter Nahrungsstoffe betrachtet hat. Es sind dies vor allem der Skorbut, die Möller-Barlowsche Krankheit und der Beri-Beri. Auch die Pellegra wurde auf das Fehlen irgendeines Nahrungsstoffes zurückgeführt. Zahlreiche Forscher haben sich bemüht, der Ursache der genannten Erkrankungen nachzuspüren. Den Untersuchungen war dadurch ein bestimmter Weg gewiesen, daß die angeführten Krankheiten nur unter ganz bestimmten Bedingungen auftreten; und zwar fand man übereinstimmend, daß die Nahrung wahrscheinlich allein in Betracht kommt. Man hat versucht, bei Tieren durch Verabreichung derjenigen Nahrungsmittel, die bei langdauerndem Genusse beim Menschen die genannten Krankheitsformen bewirken, analoge Symptome hervorzurufen. Das ist denn auch in vielen Fällen gelungen. Man muß allerdings in der Beurteilung der an Tieren beobachteten Erscheinungen vorsichtig sein, denn es fehlt vielfach die pathologisch-anatomische Grundlage zu einem exakten, objektiven Vergleich der Erkrankung beim Menschen und den Versuchstieren. Auffallend ist die Tatsache, daß es gelingt, auch beim Menschen selbst die schwersten Symptome zu beseitigen, wenn der Nahrung, die die Erkrankung im Gefolge hatte, geringe Mengen bestimmter Nahrungsmittel zugeführt werden. Die Möller-Barlowsche Krankheit und der Skorbut werden durch geringe Mengen von Vegetabilien oder auch nur von Fruchtsäften überraschend günstig beeinflußt.

Man hat selbstverständlich den Einfluß dieser günstig wirkenden Stoffe genauer zu analysieren versucht. Man dachte unter anderem, daß der günstige Einfluß auf bekannte Nahrungsstoffe zurückzuführen sei, an denen der von der Krankheit befallene Organismus Mangel gelitten hatte. In erster Linie wurden anorganische Nahrungsstoffe in Betracht gezogen. Daß ein Zurücktreten eines anorganischen Ions in der Nahrung gegenüber anderen Ionen die schwerwiegendsten Folgen nach sich ziehen kann, ist nach dem heutigen Stande unseres Wissens über die Wirkung der einzelnen Ionen auf die Zellfunktionen durchaus zu verstehen. Eine Verschiebung im Verhältnis der normalerweise der einzelnen Zelle zur Verfügung stehenden Ionen kann sehr wohl unvereinbar werden mit dem normalen Ablauf des Zellstoffwechsels. Es sei,

um ein Beispiel hervorzuheben, nur an die von Stoklasa[1]) betonte große Bedeutung des Kali-Ions für den Zuckerstoffwechsel der Pflanze und vielleicht auch des Tieres erinnert und auf die bereits ganz gewaltig angewachsene Literatur über Ionenwirkung hingewiesen. Besonders interessant ist die Tatsache, daß wir antagonistisch wirkende Ionen kennen. Unsere Kenntnisse auf diesem Gebiete stecken noch in den allerersten Anfängen. Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß es bis heute nicht gelungen ist, den Ausfall einer bestimmten Ionenwirkung als Ursache der genannten Erkrankung festzustellen. Einmal fehlt ein exakter Einblick in die Wechselbeziehungen der Komponenten des Zellinhaltes. Dieser Mangel ist wiederum darauf zurückzuführen, daß unsere Methoden zurzeit nicht gestatten, den Zustand der Bausteine und der Bestandteile der Zelle überhaupt in exakter Weise festzustellen. Wenn wir den Zellinhalt mit chemischen Methoden analysieren, vernichten wir den ganzen Bau. Benützen wir physikalische Methoden, dann schaffen wir ohne Zweifel vielfach Bedingungen, die zu abnormen Zustandsänderungen im Zellinneren führen. Diese gewaltige Lücke in unseren Kenntnissen der Physiologie der Zelle kann nicht genug hervorgehoben werden, wenn man den Versuch unternimmt, Erscheinungen zu beurteilen, die von veränderten Zellen ausgehen.

In neuerer Zeit ist nun ein neues Moment in das hier erwähnte Forschungsgebiet hineingetragen worden, indem von verschiedenen Forschern, namentlich von C. Funk[2]), U. Suzuki, T. Shimamura und S. Odake[3]) die Vermutung ausgesprochen wurde, daß es außer den bis jetzt als Nahrungsstoffe anerkannten Verbindungen noch Stoffe gibt, ohne die der tierische Organismus auf die Dauer nicht existieren kann. Die genannten Forscher haben ihre Ansicht durch Experimente an Tieren zu erhärten versucht. Ferner haben sie unabhängig voneinander die lebenswichtigen Verbindungen zu isolieren begonnen. C. Funk nennt diese Klasse von Verbindungen Vitamine, die japanischen Forscher nennen die von ihnen aus Reis und anderen Nahrungsstoffen isolierte Substanz Oryzanin. C. Funk ist geneigt, die Vitamine in nahe Beziehung zu den Purin- und namentlich Pyrimidinbasen zu bringen. Aus einer

[1]) Julius Stoklasa: Ist das Kalium an dem Auf- und Abbau der Kohlehydrate bei höheren Pflanzen beteiligt? Akadem. f. landw. Versuchs-Wesen Österr. **15.** 711. 1912. Vgl. auch Julius Stoklasa und Zdobrucki: Monatshefte f. Chemie. **32.** 53. 1911.

[2]) C. Funk, The etiology of the deficiency Diseases. Journ. of State Medicine, June 1912. The preparation from yeast and certain foodstuffs of the substance the deficiency of which in diet occasions polyneuritis in birds. Journ. of Physiol., August 2, 1912. Further experimental studies on Beri-Beri. The action of certain Purine- and Pyrimidine-Derivates. Journ. of Physiol., Febr. 5, 1913.

[3]) Suzuki, U., T. Shimamura und S. Odake, Über Oryzanin, ein Bestandteil der Reiskleie und seine physiologische Bedeutung. Biochem. Zeitschr. **43**, S. 89. 1912.



neuen Mitteilung von C. Funk geht hervor, daß er den Angaben der japanischen Forscher skeptisch gegenübersteht.

Die Mitteilung der genannten Forscher, daß es Nahrungsstoffe gebe, die bis jetzt gänzlich übersehen worden sind, hat wohl allgemein Überraschung hervorgerufen. Sie wird noch dadurch gesteigert, daß sich herauszustellen scheint, daß die Vitamine resp. Oryzanine eine ganz einfache Struktur haben und Verbindungen darstellen, die der tierische Organismus in ganz ähnlicher Art selbst bereitet. Funk denkt z. B. an das Allantoin oder eine diesem eng verwandte Substanz. Es ist im Interesse des Fortschrittes der Wissenschaft, wenn vorhandene Anschauungen nicht zu sehr maßgebend sind und immer wieder neue Wege eingeschlagen werden, die von den bisher begangenen sich abzweigen. Immerhin wird man Schlußfolgerungen, die sich mit anscheinend wohlbegründeten Anschauungen nicht ohne weiteres in Einklang bringen lassen, erst dann gelten lassen können, wenn von den verschiedensten Gesichtspunkten aus unternommene Versuche zu den gleichen Resultaten führen.

Betrachten wir zuerst diejenigen Versuche, die zur Aufstellung bisher unbekannter, lebenswichtiger Verbindungen geführt haben. Funk erzeugte in bekannter Weise durch Verfütterung von geschältem Reis bei Tauben ein Krankheitsbild, das der Beri-Beri-Polyneuritis des Menschen an die Seite gestellt wird. Gab er der erkrankten Taube per os 0,02 bis 0,04 g seines aus verschiedenen Nahrungsmitteln extrahierten Vitamins, dann trat Heilung ein. Funk zieht den Schluß, daß dem geschälten Reis das lebenswichtige Vitamin fehlt. Die Taube kann diesen Stoff aus anderen Bausteinen der Nahrung nicht bereiten. Sie erkrankt deshalb.

Die japanischen Forscher Suzuki, Shimamura und Odake geben ausführliche Protokolle über die von ihnen ausgeführten Versuche an. Sie schildern auch eingehend die Darstellung des Oryzanins. Die Anlage ihrer Versuche ist kurz die folgende: sie extrahierten Nahrungsmittel mit Alkohol und fütterten mit den mit Alkohol erschöpften, in diesem unlöslichen Stoffen Tauben, Hühner, Mäuse und Hunde. Sie stellten fest, daß diese Tiere mit dem verfütterten Produkte nicht auskommen. Die Nahrung wird vollwertig, sobald etwas vom alkoholischen Extrakt oder vom isolierten Oryzanin zugefügt wird.

Von den mitgeteilten Versuchen sind die an Hunden die auffallendsten. Ein normaler Hund kann bekanntlich sehr lange hungern, ohne irgendwelche Krankheitserscheinungen zu zeigen. Der längste Hungerversuch ist auf 117 Tage ausgedehnt worden. Wir haben selbst im hiesigen Institute Hunde bis 6 Wochen hungern lassen, wobei sie fast 50% ihres Körpergewichtes einbüßten, ohne daß die Versuchstiere irgendwelche besonderen Erscheinungen dargeboten hätten. Auffallenderweise verhielten sich die von den japanischen Forschern mit der alkohol-



extrahierten Nahrung — gekochter Reis und mit Alkohol ausgekochtes Pferdefleich + etwas Kochsalz — gefütterten Hunde ganz anders. Am klarsten wird dies durch den folgenden kurzen Auszug aus ihren Versuchsprotokollen:

Ein ausgewachsener Hund, 6,47 kg schwer, zeigt nach 14 Tagen Zurückgehen des Appetites, das Körpergewicht nimmt ab, und nach 3 Wochen hat er jede Eßlust verloren. Nach einer weiteren Woche wiegt er nur noch 5,8 kg. Er ist sehr ermattet und würde nach 2—3 Tagen nach der Aussage der japanischen Autoren zugrunde gegangen sein. Nun werden 3 g alkoholischen Extraktes aus Kleie verabreicht. Die Eßlust kehrt zurück, das Körpergewicht steigt stark an. Am 60. Versuchstage wiegt das Tier 7,30 kg. Es wird nun kein Extrakt mehr zugefügt. Das Körpergewicht steigt noch eine Woche weiter bis zu 7,9 kg, dann fällt es wieder und befindet sich am 98. Versuchstage auf 6,10 kg. Das Tier ist wieder sehr ermattet. Wieder wird etwas alkoholischer Extrakt gegeben. Das Tier erholt sich sehr rasch, das Körpergewicht steigt wieder, um wieder rasch zu fallen, sobald das Oryzanin aus der Nahrung fortgelassen wird.

Genau ebenso verlaufen zwei weitere Versuche an Hunden.

Tauben erkranken nach etwa 14 Tagen, wenn sie mit geschältem Reis gefüttert werden. Oryzanin heilt sie.

Hühner gehen ungefähr in derselben Zeit zugrunde, wenn der Nahrung das Oryzanin fehlt.

Ebenso verhielten sich auch Mäuse.

Funk und die japanischen Autoren bestätigen gemeinsam die Beobachtungen von Eijkmann[1]), daß bestimmte Vogelarten — Eijkmann arbeitete mit Hühnern, Funk mit Tauben, Suzuki und seine Mitarbeiter mit Tauben und Hühnern — bei ausschließlicher Fütterung mit geschältem, sorgfältig von der Silberhaut befreitem Reis nach wenigen Tagen appetitlos werden und unter starker Abmagerung und unter eigenartigen Symptomen sterben. Eijkmann wies bereits darauf hin, daß das Verhalten der erkrankten Tiere an dasjenige des Menschen bei Beri-Beri[2]) erinnert. Gibt man den erkrankten Tieren ungeschälten Reis oder fügt man zu dem geschälten Reis Kleie, dann bleiben alle Erscheinungen aus. Ferner können erkrankte Tiere mit der genannten Nahrung geheilt werden. Die japanischen Forscher haben den beim Schälen des Reises entfernten Bestandteil des Reiskornes durch einen alkoholischen Extrakt aus Reiskleie resp. durch Oryzanin ersetzt. Funk gibt an Stelle des Oryzanins einen Stoff, den er als Vitamin bezeichnet. Wir enthalten uns jeder Diskussion der Frage der Beziehungen zwischen Oryzanin und Vitamin, da diese Frage zurzeit nicht spruchreif ist.

[1]) Eijkmann, C., Eine beriberiähnliche Krankheit der Hühner. Virchows Archiv **148**, S. 523. 1897.

[2]) Vgl. die monographischen Darstellungen der Beri-Beri von E. Bälz und Kinnosuke Miura in Mense, Handb. d. Tropenkrankh., und von C. Schilling in Handb. der inneren Medizin **1**, Infektionskrankheiten, herausgegeben von Mohr u. Staehelin.



Wir haben zunächst auf breiter Basis die Versuche von Suzuki und seinen Mitarbeitern aufgenommen, indem wir Kaninchen und Tauben mit Weizen- resp. Reiskleie fütterten, die mit Alkohol vollständig erschöpft worden war. Ferner fütterten wir Kaninchen und Tauben mit geschältem Reis.

Um die Extraktion der Kleie möglichst vollständig zu machen, wurde sie mit der 5fachen Menge 90proz. Alkohol 5 Stunden am Rückflußkühler gekocht, dann wurde abgenutscht und der Rückstand wieder mit einer neuen, gleich großen Menge Alkohol, wie zuvor, gekocht. Dieser Prozeß wurde 5—6mal wiederholt. Die gesamten alkoholischen Extrakte dampften wir unter vermindertem Druck bei 45° des Wasserbades zur Trockene ein. Die extrahierte Kleie wurde in dünner Schicht ausgebreitet und abgewartet, bis jede Spur von Alkohol entfernt war. Der alkoholische, zur Trockene verdampfte Extrakt wurde mit destilliertem Wasser versetzt und so lange mit Wasser durchgeschüttelt, bis alles in Lösung gegangen war. Nunmehr wurde filtriert. Das dunkelbraune klare Filtrat wurde bei den Versuchen zur Fütterung verwandt. Wir bezeichnen es in den Protokollen als Oryzaninextrakt.

Wir führten die Extraktion mit Alkohol unter jedesmaligem Erneuern des Extraktionsmittels deshalb so lange durch, weil wir in einem besonderen Versuche feststellen konnten, daß erst der sechste alkoholische Extrakt vollständig stickstofffrei war.

100 g Reiskleie, mit 500 ccm Alkohol 5 Stunden lang am Rückflußkühler gekocht, gaben an den Alkohol 0,099 g N ab. Das 2. Extrakt enthielt 0,075 g N, das 3. 0,037 g N, das 4. 0,018 g N, das 5. 0,011 g N, das 6. Extrakt war stickstofffrei. Die Menge des nicht in Alkohol löslichen Rückstandes betrug 85 g. Sie enthielten 1,934 g N. Die ursprünglichen 100 g Reiskleie hatten 2,18 g N enthalten. Auf 100 g extrahierte Reiskleie berechnet ergibt sich ein Gehalt von 2,27% N.

Zunächst ist die Frage zu entscheiden, ob nicht durch das Kochen mit Alkohol die Nahrung an und für sich so verändert wird, daß sie gegenüber der nicht extrahierten minderwertig wird, ohne daß ein unbekannter, lebenswichtiger Stoff entfernt wird. Der Alkohol nimmt Fette, Phosphatide, Kohlehydrate usw. auf. Die japanischen Autoren konnten z. B. im alkoholischen Extrakt Traubenzucker, Cholin und Nicotinsäure nachweisen. Es wäre a priori wohl denkbar, daß die Wegnahme bekannter Bausteine die Ursache der Unzulänglichkeit von mit Alkohol extrahierten Nahrungsmitteln wäre. Es ist aber auch denkbar, daß durch das Kochen mit Alkohol manche in den Nahrungsmitteln enthaltene Verbindungen verändert werden und Stoffe entstehen, die für den tierischen Organismus nicht gleichgültig sind.

Wir haben auch folgende Möglichkeit experimentell geprüft: die verfütterten Nahrungsstoffe müssen im Magen-Darmkanal durch Fermente



in einfachere Abbaustufen zerlegt werden, ehe sie jenseits der Darm wand verwertbar sind. Wir legten uns die Frage vor, ob nicht durch das Kochen mit Alkohol die einzelnen Nahrungsstoffe und speziell die Eiweißstoffe so verändert werden, daß sie nur schwer abgebaut werden. Versetzt man gleiche Mengen hart gekochten Eiereiweißes, von dem man die eine Hälfte entsprechend den oben angegebenen Bedingungen 30 Stunden mit 90 proz. Alkohol ausgekocht hat, mit Magensaft, dann kann mag schon makroskopisch eindeutig erkennen, daß das der Alkoholwirkunn ausgesetzte Eiweiß nur schwer angegriffen wird. Nach 48stündiger Einwirkung des Magensaftes fand sich bei dem mit Alkohol extrahierten Eiweiß nur etwa die Hälfte nicht koagulierbaren Stickstoffs, verglichen mit dem entsprechenden Versuche mit nicht mit Alkohol behandeltem Eiweiß. Es ist somit die Verdaulichkeit des Eiweißes und wahrscheinlich auch der anderen Nahrungsstoffe durch das Extrahieren mit Alkohol erheblich geschädigt worden.

Es seien im folgenden die Versuche an Kaninchen und Tauben mitgeteilt.

I. Versuche mit alkohol-extrahierter und nicht extrahierter Kleie.

A. Versuche an Kaninchen.

Kaninchen 1 erhielt 14 Tage lang mit Alkohol vollständig erschöpfte Weizenkleie. Das Körpergewicht hatte etwas zugenommen.

Nun gaben wir 11 Tage mit Alkohol extrahierte Reiskleie. Das Körpergewicht sank. Das Versuchstier blieb ganz munter, es zeigte keinerlei krankhafte Erscheinungen. Zusatz von Knochenasche, Zucker, Olivenöl, Stärke und Casein vermochten das Körpergewicht nicht erheblich zu beeinflussen. Nach 70 Tagen war das Versuchstier noch ganz munter.

Wir verfütterten nun nicht extrahierte Weizenkleie mit den erwähnten Zusätzen. Ein Einfluß auf das Körpergewicht war nicht feststellbar.

Wir gingen wiederum zur Verfütterung von mit Alkohol extrahierter Reiskleie über. Das Körpergewicht schwankte. Erst circa vom 115. Versuchstage an trat ein rascher Abfall des Körpergewichtes ein.

Am 123. Versuchstage verfütterten wir nicht extrahierte Reiskleie. Das Versuchstier starb am 124. Versuchstag. Es hatte in den letzten Tagen nur noch wenig Nahrung zu sich genommen.

Kaninchen 2 fütterten wir 29 Tage lang mit Reiskleie, die mit Alkohol extrahiert war und ließen dann eine Periode mit nicht extrahierter Weizenkleie folgen. Das Körpergewicht des Versuchstieres sank allmählich ab. Es zeigte sich in dieser Beziehung kein Unterschied zwischen Kleie, die nicht mit Alkohol extrahiert worden war und solcher, die mit Alkohol erschöpft war.

Versuch 3 und 4 (Kaninchen 3 und 4) zeigen, wie vorsichtig man bei der Beurteilung derartiger Fütterungsversuche sein muß. Beide Tiere starben nach kurzer Zeit. Das eine hatte nur gewöhnliche Reiskleie erhalten, während das andere an 2 Tagen mit Alkohol extrahierte Reiskleie erhielt.

Wären diese beiden Versuchstiere zufälligerweise mit Kleie gefüttert worden, die mit Alkohol extrahiert worden war, dann wären leicht unrichtige Schlußfolgerungen möglich gewesen.



Kaninchen 5 erhielt zunächst 12 Tage gewöhnliche Reiskleie. Das Körpergewicht sank. Dann folgte eine Periode von 16 Tagen, während der mit Alkohol extrahierte Reiskleie verabreicht wurde. Das Versuchstier verlor beständig an Gewicht.

Dem Kaninchen 6 verabreichten wir nach einer 7tägigen Vorperiode mit normaler Reiskleie mit Alkohol extrahierte Reiskleie und Oryzanin. Die Menge des Oryzanins war eher etwas größer, als diejenige, die Suzuki bei seinen Versuchen verwendete. Es ließ sich kein Einfluß des Oryzanins feststellen.

Kaninchen 7 erhielt ausschließlich mit Alkohol extrahierte Reiskleie und Oryzanin. Das Körpergewicht sank allmählich ab. Das Versuchstier lebt zurzeit noch. Vergleicht man den Verlust an Körpergewicht bei diesem Tier mit demjenigen bei Kaninchen 1, das nur mit Alkohol extrahierte Kleie erhalten hat, dann ergibt sich kein Unterschied.

Ein weiteres Versuchstier (Kaninchen 8) starb nach 24 Tagen. Es hatte nur mit Alkohol extrahierte Reiskleie erhalten.

Kaninchen 1.

Tag	Datum 1912	Körpergewicht in g	Nahrung	Aufgenommene Wassermenge in ccm
1.	7. VIII.	1935	33 g mit Alkohol extrahierte Weizenkleie + Wasser	100
2.	8. VIII.	1975	40 g desgl.	50
3.	9. VIII.	1910	10 g desgl.	70
4.	10. VIII.	1950	50 g desgl.	200
5.	11. VIII.	1870	25 g desgl.	100
6.	12. VIII.	1830	25 g desgl.	100
7.	13. VIII.	1890	50 g desgl.	200
8.	14. VIII.	1870	50 g desgl.	200
9.	15. VIII.	1790	50 g desgl.	200
10.	16. VIII.	1811	50 g desgl.	200
11.	17. VIII.	1880	50 g desgl.	200
12.	18. VIII.	1955	50 g desgl.	200
13.	19. VIII.	1900	50 g desgl.	200
14.	20. VIII.	2010	50 g desgl.	200
15.	21. VIII.	1800	50 g mit Alkohol extrahierte Reiskleie + Wasser	200
16.	22. VIII.	1760	desgl.	200
17.	23. VIII.	1810	desgl.	200
18.	24. VIII.	1760	desgl.	200
19.	25. VIII.	1730	desgl.	200
20.	26. VIII.	1730	desgl.	200
21.	27. VIII.	1680	desgl.	200
22.	28. VIII.	1620	desgl.	200
23.	29. VIII.	1600	desgl.	200
24.	30. VIII.	1600	desgl.	200
25.	31. VIII.	1600	desgl.	200
26.	1. IX.	1540	50 g mit Alkohol extrahierte Reiskleie, 5 g Knochenasche, 50 g Zucker, 10 ccm Olivenöl, 10 g Stärke, 5 g Casein + Wasser	100



Tag	Datum 1912	Körpergewicht in g	Nahrung	Aufgenommene Wassermenge in ccm
27.	2. IX.	1500	50 g mit Alkohol extrahierte Reiskleie, 5 g Knochenasche, 50 g Zucker, 10 ccm Olivenöl, 10 g Stärke, 5 g Casein + Wasser	100
28.	3. IX.	1520	desgl.	100
29.	4. IX.	1675	desgl.	100
30.	5. IX.	1560	desgl.	100
31.	6. IX.	1535	desgl.	100
32.	7. IX.	1521	50 g mit Alkohol extrahierte Reiskleie, 10 g Knochenasche, 70 g Zucker, 50 ccm Olivenöl, 10 g Stärke, 10 g Casein + Wasser	100
33.	8. IX.	1490	desgl.	100
34.	9. IX.	1480	desgl.	100
35.	10. IX.	1490	desgl.	100
36.	11. IX.	1495	desgl.	100
37.	12. IX.	1480	desgl.	100
38.	13. IX.	1450	desgl.	100
39.	14. IX.	1435	desgl.	100
40.	15. IX.	1451	desgl.	100
41.	16. IX.	1470	desgl.	100
42.	17. IX.	1460	desgl.	100
43.	18. IX.	1450	desgl.	100
44.	19. IX.	1450	desgl.	100
45.	20. IX.	1420	desgl.	100
46.	21. IX.	1390	desgl.	100
47.	22. IX.	1380	desgl.	100
48.	23. IX.	1385	desgl.	100
49.	24. IX.	1370	desgl.	100
50.	25. IX.	1350	desgl.	100
51.	26. IX.	1350	desgl.	100
52.	27. IX.	1365	desgl.	100
53.	28. IX.	1370	desgl.	100
54.	29. IX.	1360	desgl.	100
55.	30. IX.	1320	desgl.	100
56.	1. X.	1320	desgl.	100
57.	2. X.	1330	desgl.	100
58.	3. X.	1335	50 g normale Weizenkleie, 10 g Knochenasche, 70 g Zucker, 50 ccm Olivenöl, 10 g Stärke, 10 g Casein + Wasser	100
59.	4. X.	1360	desgl.	100
60.	5. X.	1350	desgl.	100
61.	6. X.	1350	desgl.	100
62.	7. X.	1340	desgl.	100
63.	8. X.	1340	desgl.	100
64.	9. X.	1360	desgl.	100
65.	10. X.	1400	desgl.	100



Tag	Datum 1912	Körpergewicht in g	Nahrung	Aufgenommene Wassermenge in ccm
66.	11. X.	1410	50 g normale Weizenkleie, 10 g Knochenasche, 70 g Zucker, 50 ccm Olivenöl, 10 g Stärke, 10 g Casein + Wasser	100
67.	12. X.	1410	desgl.	100
68.	13. X.	1460	desgl.	100
69.	14. X.	1500	desgl.	100
70.	15. X.	1490	desgl.	100
71.	16. X.	1490	desgl.	100
72.	17. X.	1540	desgl.	100
73.	18. X.	1500	desgl.	100
74.	19. X.	1510	desgl.	100
75.	20. X.	1510	desgl.	100
76.	21. X.	1480	desgl.	100
77.	22. X.	1500	desgl.	100
78.	23. X.	1520	desgl.	100
79.	24. X.	1470	desgl.	100
80.	25. X.	1450	desgl.	100
81.	26. X.	1510	desgl.	100
82.	27. X.	1470	desgl.	100
83.	28. X.	1500	desgl.	100
84.	29. X.	1450	desgl.	100
85.	30. X.	1435	50 g mit Alkohol extrahierte Reiskleie, 10 g Knochenasche, 70 g Zucker, 50 ccm Olivenöl, 10 g Stärke, 10 g Casein + Wasser	100
86.	31. X.	1490	desgl.	100
87.	1. XI.	1530	desgl.	100
88.	2. XI.	1510	desgl.	100
89.	3. XI.	1570	desgl.	100
90.	4. XI.	1480	desgl.	100
91.	5. XI.	1435	desgl.	100
92.	6. XI.	1510	desgl.	100
93.	7. XI.	1545	desgl.	100
94.	8. XI.	1570	desgl.	100
95.	9. XI.	1595	desgl.	100
96.	10. XI.	1570	desgl.	100
87.	11. XI.	1545	desgl.	100
98.	12. XI.	1450	desgl.	100
99.	13. XI.	1470	desgl.	100
100.	14. XI.	1520	desgl.	100
101.	15. XI.	1500	desgl.	100
102.	16. XI.	1430	desgl.	100
103.	17. XI.	1420	desgl.	100
104.	18. XI.	1490	desgl.	100
105.	19. XI.	1580	desgl.	100
106.	20. XI.	1550	desgl.	100
107.	21. XI.	1450	desgl.	100

Tag	Datum 1912	Körpergewicht in g	Nahrung	Aufgenommene Wassermenge in ccm
108.	22. XI.	1410	50 g mit Alkohol extrahierte Reiskleie, 10 g Knochenasche, 70 g Zucker, 50 ccm Olivenöl, 10 g Stärke, 10 g Casein + Wasser	100
109.	23. XI.	1350	desgl.	100
110.	24. XI.	1410	desgl.	100
111.	25. XI.	1360	desgl.	100
112.	26. XI.	1275	desgl.	100
113.	27. XI.	1310	desgl.	100
114.	28. XI.	1410	desgl.	100
115.	29. XI.	1400	desgl.	100
116.	30. XI.	1340	desgl.	100
117.	1. XII.	1330	desgl.	100
118.	2. XII.	1270	desgl.	100
119.	3. XII.	1260	desgl.	100
120.	4. XII.	1255	desgl.	100
121.	5. XII.	1290	desgl.	100
122.	6. XII.	1220	desgl.	100
123.	7. XII.	1200	50 g normale Reiskleie, 10 g Knochenasche, 70 g Zucker, 50 ccm Olivenöl, 10 g Stärke, 10 g Casein + Wasser	100
124.	8. XII.	1210	desgl. † In den letzten Tagen Nahrung nur teilweise gefressen.	100

Kaninchen 2.

Tag	Datum 1912	Körpergewicht in g	Nahrung	Aufgenommene Wassermenge in ccm
1.	3. IX.	2450	50 g mit Alkohol extrahierte Reiskleie + Wasser	100
2.	4. IX.	2040	desgl.	100
3.	5. IX.	2410	desgl.	100
4.	6. IX.	2400	desgl.	100
5.	7. IX.	2380	desgl.	100
6.	8. IX.	2360	desgl.	100
7.	9. IX.	2190	desgl.	100
8.	10. IX.	2090	desgl.	100
9.	11. IX.	2070	50 g mit Alkohol extrahierte Reiskleie, 10 g Casein + Wasser	100
10.	12. IX.	2010	desgl.	100
11.	13. IX.	2000	desgl.	100
12.	14. IX.	1960	desgl.	100
13.	15. IX.	2095	desgl.	100
14.	16. IX.	1980	desgl.	100
15.	17. IX.	2030	desgl.	100
16.	18. IX.	2020	desgl.	100
17.	19. IX.	2030	desgl.	100
18.	20. IX.	1990	desgl.	100



Tag	Datum 1912	Körpergewicht in g	Nahrung	Aufgenommene Wassermenge in ccm
	21. IX.	1970	50 g mit Alkohol extrahierte Reiskleie,	
19.			10 g Casein + Wasser	100
20.	22. IX.	1960	desgl.	100
21.	23. IX.	1975	desgl.	100
22.	24. IX.	1860	desgl.	100
23.	25. IX.	1850	desgl.	100
24.	26. IX.	1850	desgl.	100
25.	27. IX.	1885	desgl.	100
26.	28. IX.	1860	desgl.	100
27.	29. IX.	1800	desgl.	100
28.	30. IX.	1775	desgl.	100
29.	1. X.	1760	desgl.	100
30.	2. X.	1820	50 g normale Weizenkleie, 10 g Casein	
			+ Wasser	100
31.	3. X.	1860	desgl.	100
32.	4. X.	1850	desgl.	100
33.	5. X.	1770	desgl.	100
34.	6. X.	1710	desgl.	100
35.	7. X.	1640	desgl.	100
36.	8. X.	1685	desgl.	100
37.	9. X.	1670	desgl.	100
38.	10. X.	1760	desgl.	100
39.	11. X.	1710	desgl.	100
40.	12. X.	1670	desgl.	100
41.	13. X.	1670	desgl.	100
42.	14. X.	1640	desgl.	100
43.	15. X.	1640	desgl.	100
44.	16. X.	1580	desgl.	100
43.	17. X.	1570	desgl.	100
44.	18. X.	1450	desgl.	100
			gestorben	

Kaninchen 3.

Tag	Datum 1918	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	13. I.	1250	Normale Reiskleie, Wasser	
2.	14. I.	1270	desgl.	
3.	15. I.	1260	desgl.	
4.	16. I.	1225	desgl.	
5.	17. I.	1210	desgl.	
6.	18. I.	1170	desgl.	
7.	19. I.	1160	desgl.	
8.	20. I.	1170	desgl.	
9.	21. I.	1190	desgl.	
10.	22. I.	1170	desgl.	

Tag	Datum 1913	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
11.	23. I.	1130	Normale Reiskleie, Wasser	
12.	24. I.	1130	desgl.	
13.	25. I.	1110	desgl.	
14.	26. I.	1095	desgl.	
15.	27. I.	1080	desgl.	
16.	28. I.	1100	desgl.	
17.	29. I.	1090	desgl.	
18.	30. I.	1060	Mit Alkohol extrahierte Reiskleie, Wasser	
19.	31. I.	950	desgl.	gestorben

Kaninchen 4.

Tag	Datum 1913	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	13. I.	2400	Normale Reiskleie, Wasser	
2.	14. I.	2350	desgl.	
3.	15. I.	2320	desgl.	
4.	16. I.	2430	desgl.	
5.	17. I.	2410	desgl.	
6.	18. I.	2400	desgl.	
7.	19. I.	2400	desgl.	
8.	20. I.	2360	desgl.	
9.	21. I.	2390	desgl.	
10.	22. I.	2260	desgl.	
11.	23. I.	2210	desgl.	
12.	24. I.	2220	desgl.	
13.	25. I.	2250	desgl.	
14.	26. I.	2250	desgl.	
15.	27. I.	2030	desgl.	gestorben

Kaninchen 5.

Tag	Datum 1913	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	18. I.	1840	Normale Reiskleie, Wasser	
2.	19. I.	1750	desgl.	
3.	20. I.	1810	desgl.	
4.	21. I.	1800	desgl.	
5.	22. I.	1780	desgl.	
6.	23. I.	1730	desgl.	
7.	24. I.	1780	desgl.	
8.	25. I.	1700	desgl.	
9.	26. I.	1700	desgl.	
10.	27. I.	1720	desgl.	
11.	28. I.	1750	desgl.	
12.	29. I.	1750	desgl.	
13.	30. I.	1670	Mit Alkohol extrahierte Reiskleie, Wasser	
14.	31. I.	1620	desgl.	
15.	1. II.	1545	desgl.	
16.	2. II.	1555	desgl.	
17.	3. II.	1550	desgl.	



Tag	Datum 1918	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
18.	4. II.	1580	Mit Alkohol extrahierte Reiskleie, Wasser	
19.	5. II.	1540	desgl.	
20.	6. II.	1510	desgl.	
21.	7. II.	1460	desgl.	
22.	8. II.	1400	desgl.	
23.	9. II.	1430	desgl.	
24.	10. II.	1450	desgl.	
25.	11. II.	1450	desgl.	
26.	12. II.	1350	desgl.	
27.	13. II.	1320	desgl.	
28.	14. II.	1200	desgl.	gestorben

Kaninchen 6.

Tag	Datum 1918	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	23. I.	1620	Normale Reiskleie, Wasser	
2.	24. I.	1600	desgl.	
3.	25. I.	1580	desgl.	
4.	26. I.	1590	desgl.	
5.	27. I.	1550	desgl.	
6.	28. I.	1610	desgl.	
7.	29. I.	1590	desgl.	
8.	30. I.	1620	Mit Alkohol extrahierte Reiskleie + Oryzanin, Wasser	
9.	31. I.	1575	desgl.	
10.	1. II.	1585	desgl.	
11.	2. II.	1585	desgl.	
12.	3. II.	1580	desgl.	
13.	4. II.	1560	desgl.	
14.	5. II.	1370	desgl.	
15.	6. II.	1350	desgl.	
16.	7. II.	1330	desgl.	
17.	8. II.	1320	desgl.	
18.	9. II.	1300	desgl.	
19.	10. II.	1220	desgl.	
20.	11. II.	1190	desgl.	
21.	12. II.	1130	desgl.	
22.	13. II.	1110	desgl.	gestorben

Kaninchen 7.

Tag	Datum 1918	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	4. II.	2350	Mit Alkohol extrahierte Reiskleie + Oryzanin, Wasser	
2.	5. II.	2300	desgl.	
3.	6. II.	2320	desgl.	
4.	7. II.	2250	desgl.	
5.	8. II.	2220	desgl.	
6.	9. II.	2250	desgl.	
7.	10. II.	2240	desgl.	
8.	11. II.	2210	desgl.	



Tag	Datum 1918	Körper-gewicht in g	Nahrung	Be-merkungen
9.	12. II.	2235	Mit Alkohol extrahierte Reiskleie + Oryzaninextrakt, Wasser	
10.	13. II.	2215	desgl.	
11.	14. II.	2210	desgl.	
12.	15. II.	2200	desgl.	
13.	16. II.	2160	desgl.	
14.	17. II.	2130	desgl.	
15.	18. II.	2140	desgl.	
16.	19. II.	2170	desgl.	
17.	20. II.	2170	desgl.	
18.	21. II.	2030	desgl.	
19.	22. II.	2010	desgl.	
20.	23. II.	2070	desgl.	
21.	24. II.	2030	desgl.	
22.	25. II.	2100	desgl.	
23.	26. II.	2070	desgl.	
24.	27. II.	2050	desgl.	
25.	28. II.	2020	desgl.	
26.	1. III.	2070	desgl.	
27.	2. III	2100	desgl.	
28.	3. III.	2100	desgl.	
29.	4. III.	1970	desgl.	
30.	5. III.	1950	desgl.	
31.	6. III.	1940	desgl.	
32.	7. III.	1920	desgl.	
33.	8. III.	1930	desgl.	
34.	9. III.	1860	desgl.	
35.	10. III.	1850	desgl.	
36.	11. III.	1900	desgl.	
37.	12. III.	1900	desgl.	
38.	13. III.	1890	desgl.	
39.	14. III.	1885	desgl.	
40.	15. III.	1895	desgl.	
41.	16. III.	1890	desgl.	
42.	17. III.	1870	desgl.	
43.	18. III.	1880	desgl.	
44.	19. III.	1820	desgl.	
45.	20. III.	1800	desgl.	
46.	21. III.	1820	desgl.	
47.	22. III.	1800	desgl.	
48.	23. III.		desgl.	

Kaninchen 8.

Tag	Datum 1918	Körper-gewicht in g	Nahrung	Be-merkungen
1.	4. II.	2720	Mit Alkohol extrahierte Reiskleie, Wasser	
2.	5. II.	2680	desgl.	
3.	6. II.	2530	desgl.	
4.	7. II.	2540	desgl.	



Tag	Datum 1913	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
5.	8. II.	2490	Mit Alkohol extrahierte Reiskleie, Wasser	
6.	9. II.	2410	desgl.	
7.	10. II.	2370	desgl.	
8.	11. II.	2350	desgl.	
9.	12. II.	2365	desgl.	
10.	13. II.	2345	desgl.	
11.	14. II.	2150	desgl.	
12.	15. II.	2200	desgl.	
13.	16. II.	2170	desgl.	
14.	17. II.	1990	desgl.	
15.	18. II.	1960	desgl.	
16.	19. II.	1980	desgl.	
17.	20. II	1950	desgl.	
18.	21. II.	2030	desgl.	
19.	22. II.	2000	desgl.	
20.	23. II.	1850	desgl.	
21.	24. II.	1670	desgl.	
22.	25. II.	1670	desgl.	
23.	26. II.	1570	desgl.	
24.	27. II.	1480	desgl.	gestorben

B. Versuche an Tauben.

Taube 1 zeigte nach 18tägiger Fütterung von mit Alkohol extrahierter Reiskleie und Rohrzucker keinen Gewichtsverlust und nicht die geringsten krankhaften Erscheinungen.

Bis zum 50. Versuchstag gaben wir dann gewöhnliche Weizenkleie und dann nochmals 22 Tage mit Alkohol extrahierte Reiskleie. Am 72. Versuchstag starb das Versuchstier.

Taube 2 zeigte Zunahme des Körpergewichts am Schlusse einer 30tägigen Periode, während der mit Alkohol extrahierte Reiskleie verfüttert worden war. Wir gaben dann 22 Tage lang gewöhnliche Weizenkleie und dann 45 Tage wieder mit Alkohol extrahierte Reiskleie. Bis zum 83. Versuchstage war das Körpergewicht gestiegen, dann fiel es plötzlich ab. Am 97. Versuchstage erfolgte der Tod.

Bei einem 3. Versuche (Taube 3) gelang es, das Versuchstier 42 Tage lang mit Alkohol extrahierter Reiskleie am Leben zu erhalten. Die Taube starb ganz plötzlich.

Taube 4 und 5 erhielten nichtextrahierte Reiskleie. Sie fraßen beide schlecht und gingen am 13. resp. 16. Versuchstage zugrunde.

Taube 6 und 7 bekamen Reiskleie, die mit Alkohol extrahiert war, und Oryzanin. Taube 6 starb am 16., Taube 7 am 13. Versuchstage. Die letztere zeigte deutlich ataktische Erscheinungen, während Taube 6 plötzlich kollabierte.

Versuch 8 (Taube 8). Wir verfütterten zunächst 46 Tage mit Alkohol extrahierte Reiskleie und gaben dann bis zum 57. Tage geschälten japanischen Reis, dann folgte wieder eine der ersten Periode entsprechende Fütterungsart.

Am 68. Versuchstage machte sich eine leichte Ataxie bemerkbar, die am nächsten Tage unter gleichzeitigem Auftreten von Lähmungserscheinungen zunahm. Am 70. Versuchstage war das Tier hochgradig ataktisch und gelähmt. Nach Eingabe von 20 ccm wässerigen Oryzaninextraktes erholte sich das Tier



etwas; doch blieben die Ataxie und Lähmungserscheinungen in geringem Grade bestehen. Am 73. Versuchstage nahmen die Krankheitssymptome sehr rasch wieder an Schwere zu. Trotz nochmaliger Eingabe von 20 ccm wässerigen Oryzaninextraktes erfolgte der Tod.

Weitere Versuche mit alkoholextrahierter Kleie vgl. im nächsten Abschnitt: Taube 9, 10, 11, 12.

Taube 1.

Tag	Datum 1912/13	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	11. IX.	365	Mit Alkohol extrahierte Reiskleie, Zucker, Wasser	
2.—7.	12. IX.—17. IX.	343	desgl.	
8.—13.	18. IX.—23. IX.	340	desgl.	
14.—18.	24. IX.—28. IX.	370	desgl.	
19.—34.	29. IX.—13. X.	370	Normale Weizenkleie, Zucker, Wasser	
35.—42.	14. X.—21. X	335	desgl.	
43.—50.	22. X.—29. X.	330	desgl.	
51.—62.	30. X.—10. XI.	325	Mit Alkohol extrahierte Reiskleie, Zucker, Wasser	
63.—72.	11. XI.—20. XI.	285	desgl.	Gestorben

Taube 2.

Tag	Datum 1912/13	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	30. VIII.	180	Mit Alkohol extrahierte Reiskleie, Zucker, Wasser	
2.—11.	31. VIII.—9. IX.	170	desgl.	
12.—19.	10. IX.—17. IX.	165	desgl.	
20.—25.	18. IX.—23. IX.	165	desgl.	
26.—30.	24. IX.—28. IX.	211	desgl.	
31.—45.	29. IX.—13. X.	220	Normale Weizenkleie, Zucker, Wasser	
46.—52.	14. X.—20. X.	210	desgl.	
53.—73.	21. X.—10. XI.	200	Mit Alkohol extrahierte Reiskleie, Zucker, Wasser	
74.—83.	11. XI.—20. XI.	240	desgl.	
84.—97.	21. XI.—4. XII.	135	desgl.	Gestorben

Taube 3.

Tag	Datum 1912/13	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	15. I.	350	Mit Alkohol extrahierte Reiskleie, Wasser	
2.—16.	16. I.—30. I.	350	desgl.	
17.—25.	31. I.—8. II.	335	desgl.	
26.—32.	9. II.—15. II.	320	desgl.	
33.—42.	16. II.—25. II.	230	desgl.	Keine Lähmungserscheinungen; plötzlich tödlicher Kollaps.



Taube 4.

Tag	Datum 1913	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	15. I.	270	Normale Reiskleie, Wasser	
2.—13.	16. I.—27. I.	170	desgl.	
14.—16.	28. I.—30. I.	150	desgl.	Schlecht gefressen. An Entkräftung gestorben.

Taube 5.

Tag	Datum 1913	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	15. I.	270	Normale Reiskleie, Wasser	
2.—13.	16. I.—27. I.	200	desgl.	Zuletzt schlecht gefressen. Unter den Zeichen der Entkräftung gestorben.

Taube 6.

Tag	Datum 1913	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	4. II.	400	Mit Alkohol extrahierte Reiskleie + Oryzanin, Wasser	Frißt schlecht.
2.—5.	5. II.—8. II.	355	desgl.	desgl.
6.—12.	9. II.—15. II.	280	desgl.	desgl.
13.—16.	16. II.—19. II.	255	desgl.	Keine deutlichen Lähmungserscheinungen. Plötzlich tödlicher Kollaps.

Taube 7.

Tag	Datum 1913	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	4. II.	380	Mit Alkohol extrahierte Reiskleie + Oryzanin, Wasser	Frißt schlecht.
2.—5.	5. II.—8. II.	345	desgl.	desgl.
6.—12.	9. II.—15. II.	250	desgl.	desgl.
13.	16. II.	250	Wässeriger Oryzaninextrakt	Schwäche in den Beinen. Ataktischer Gang, gestorben.

Taube 8.

Tag	Datum 1913	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	15. I.	340	Mit Alkohol extrahierte Reiskleie, Wasser	
2.—16.	16. I.—30. I.	300	desgl.	
17.—25.	31. I.—8. II.	255	desgl.	
26.—32.	9. II.—15. II.	280	desgl.	
33.—42.	16. II.—25. II.	290	desgl.	
43.—46.	26. II.—1. III.	280	desgl.	



Tag	Datum 1918	Körper-gewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
47.	2. III.	280	30 g japanischer Reis, Wasser	
48.	3. III.		30 g desgl.	
49.	4. III.		30 g desgl.	
50.	5. III.		30 g desgl.	
51.	6. III.		30 g desgl.	
52.	7. III.		30 g desgl.	
53.	8. III.		20 g desgl.	
54.	9. III.		20 g desgl.	
55.	10. III.		20 g desgl.	
56.	11. III.	250	20 g desgl.	
57.—67.	12. III.—22. III.		Mit Alkohol extrahierte Reiskleie, Wasser	
68.	23. III.		desgl.	Apathisch, leichte Ataxie.
69.	24. III.		desgl.	Ataxie und Lähmungserschein. nehmen zu.
70.	25. III.	190	desgl.	Hochgrad. ataktisch u. gelähmt. Überstürzt sich nach vorne beim Gehversuch. Eingabe von 20 ccm Oryzaninextrakt.
71.	26. III.		desgl.	Erscheinungen haben nachgelassen.
72.	27. III.		desgl.	
73.	28. III.	160	desgl.	Wieder Zunahme der Lähmung und Ataxie. Trotz Eingabe von 20 ccm Oryzaninextrakt gestorb.

Das Ergebnis der Versuche an Kaninchen und Tauben mit Fütterung von Kleie aus Reis und Weizen, die nicht mit Alkohol extrahiert oder mit diesem erschöpft war, ist das folgende:

Ein Unterschied im Verhalten der Versuchstiere gegenüber mit Alkohol extrahierter und nicht extrahierter Kleie war nicht feststellbar.

Da Suzuki und seine Mitarbeiter angeben, daß das Oryzanin sich mit Alkohol vollständig extrahieren läßt, fällt es uns schwer, unsere Resultate mit den Angaben der japanischen Forscher in Einklang zu bringen.

Die Extraktion mit Alkohol war bei unseren Versuchen eine sehr gründliche. Wir extrahierten mit großen Mengen Alkohol unter Wechsel des Extraktionsmittels bis zur vollständigen Erschöpfung. Reiskleie als einziges Nahrungsmittel scheint an und für sich wenig geeignet zu sein, um Kaninchen dauernd im Körpergleichgewicht zu halten. Wenigstens gilt das für die von uns verwandte Kleienart. Der Zusatz von Oryzanin ergab keine ausgesprochene Wirkung. Allerdings kam

es auch nie zu typischen Krankheitserscheinungen. Unsere Versuchstiere gingen alle unter den Erscheinungen fortschreitender Inanition zugrunde.

Wir ziehen zunächst aus unseren Versuchen den Schluß, daß es mit der von Suzuki und seinen Mitarbeitern angegebenen Methode — Alkoholextraktion — nicht gelingt, in einwandfreier Weise die Existenz lebenswichtiger, bisher unbekannter Stoffe zu beweisen.

Unsere Versuche beweisen natürlich nicht, daß es keine lebenswichtigen Verbindungen gibt, die uns bisher unbekannt geblieben sind. Erwähnen wollen wir noch, daß das eigentümliche Verhalten der Versuchshunde von Suzuki dazu drängt, an irgendwelche Giftwirkung zu denken. Unaufgeklärt bleibt die günstige Wirkung des Oryzanins.

In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß Wilhelm Stepp[1]) Versuche mit alkoholextrahierter Nahrung bei Mäusen angestellt hat. Er fand, daß diese Versuchstiere sterben, wenn die Nahrung mit Alkohol erschöpft ist. Fügte Stepp jedoch der Nahrung Alkohol-Äther-Extrakte aus Eigelb, Kalbshirn usw. zu, dann blieben die Mäuse am Leben. Er glaubt, daß das Fehlen von Lipoiden die Ursache des Versagens der mit Alkohol extrahierten Nahrung ist.

Der eine von uns (Abderhalden)[2]) hat bereits darauf hingewiesen, daß die Versuche Stepps weder beweisen, daß der Mäuseorganismus sog. Lipoide nicht aus den Bausteinen aufbauen kann, noch daß überhaupt das Fehlen sog. Lipoide den Ausfall seiner Versuche bedingt hat. Alkohol extrahiert alle möglichen Stoffe. Die Forschungen von Funk, Suzuki und seinen Mitarbeitern sind ebenfalls geeignet, den Schlußfolgerungen von Stepp über die Bedeutung der Lipoide den Boden zu entziehen. Unsere Versuche zeigen, daß Kaninchen und Tauben sehr lange von alkoholextrahierter Nahrung leben können.

Unsere Versuche zeigen sehr deutlich, daß es zahlreicher Untersuchungen bedarf, ehe man bei Fütterungsversuchen zu sicheren Schlüssen gelangt. Man wird positiven Versuchen mehr Bedeutung zuerkennen müssen, als negativ verlaufenden.

II. Versuche mit geschältem Reis.

Der von uns zu den Versuchen an Kaninchen, an Tauben und am Schwein verwandte Reis stammte einerseits von Herrn Dr. Funk, dem wir auch an dieser Stelle für die Überlassung des Präparates danken, und andererseits von der Firma Rex in Berlin.

[1]) Stepp, W., Weitere Untersuchungen über die Unentbehrlichkeit der Lipoide für das Leben. Zeitschr. f. Biol. 59, S. 366. 1912.



[2]) E. Abderhalden, l. c.



A. Versuche an Kaninchen.

Kaninchen 9, 10 u. 11 hungerten zunächst 6 Tage, dann erhielten sie mit Wasser gekochten japanischen Reis. Die letztgenannte Periode dauerte bis zum 34. resp. 35. resp. 33. Versuchstage (28. resp. 29. resp. 27. Reistage). Die Tiere waren in den ersten drei Wochen der Reisfütterung vollkommen munter und zeigten große Freßlust. Erst in der vierten Woche nahm diese immer mehr ab. Der Tod erfolgte schließlich unter starker Körpergewichtsabnahme und unter den Zeichen der Inanition.

Kaninchen 12 erhielt nach achttägigem Hungern ebenfalls gekochten Reis. Das Tier war anfangs ganz munter, fraß jedoch im allgemeinen wenig. Gegen Ende der dritten Reiswoche wurde die Nahrungsaufnahme immer geringer. Am 27. Versuchstage (19. Reistage) traten Lähmungserscheinungen auf. Am folgenden Tage erfolgte der Tod unter zunehmender Lähmung und Inanition.

Kaninchen 9.

Tag	Datum 1913	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	27. II.	1650	Hunger	
2.	28. II.	↓		
3.	1. III.			
4.	2. III.			
5.	3. III.			
6.	4. III.			
7.	5. III.	1340	Gekochter japanischer Reis, Wasser	
8.	6. III.	↓	desgl.	
9.	7. III.		desgl.	
10.	8. III.		desgl.	
11.	9. III.		desgl.	
12.	10. III.		desgl.	
13.	11. III.		desgl.	
14.	12. III.		desgl.	
15.	13. III.	1270	desgl.	
16.	14. III.	↓	desgl.	
17.	15. III.		desgl.	
18.	16. III.		desgl.	
19.	17. III.		desgl.	
20.	18. III.		desgl.	
21.	19. III.		desgl.	
22.	20. III.		desgl.	
23.	21. III.		desgl.	
24.	22. III.	1190	desgl.	
25.	23. III.	↓	desgl.	
26.	24. III.		desgl.	
27.	25. III.		desgl.	
28.	26. III.	1185	desgl.	
29.	27. III.	↓	desgl.	
30.	28. III.		desgl.	
31.	29. III.		desgl.	
32.	30. III.		desgl.	
33.	31. III.	980	desgl.	
34.	1. IV.	920	desgl.	gestorben

Kaninchen 10.

Tag	Datum 1913	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	27. II.	1530		
2.	28. II.			
3.	1. III.		Hunger	
4.	2. III.			
5.	3. III.			
6.	4. III.			
7.	5. III.	1300	Gekochter japanischer Reis, Wasser	
8.	6. III.		desgl.	
9.	7. III.		desgl.	
10.	8. III.		desgl.	
11.	9. III.		desgl.	
12.	10. III.		desgl.	
13.	11. III.		desgl.	
14.	12. III.		desgl.	
15.	13. III.		desgl.	
16.	14. III.		desgl.	
17.	15. III.	1260	desgl.	
18.	16. III.		desgl.	
19.	17. III.		desgl.	
20.	18. III.		desgl.	
21.	19. III.		desgl.	
22.	20. III.		desgl.	
23.	21. III.		desgl.	
24.	22. III.	1100	desgl.	
25.	23. III.		desgl.	
26.	24. III.		desgl.	
27.	25. III.		desgl.	
28.	26. III.	1135	desgl.	
29.	27. III.		desgl.	
30.	28. III.		desgl.	
31.	29. III.		desgl.	
32.	30. III.		desgl.	
33.	31. III.	970	desgl.	
34.	1. IV.		desgl.	
35.	2. IV.	900	desgl.	gestorben

Kaninchen 11.

Tag	Datum 1913	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	27. II.	1270		
2.	28. II.			
3.	1. III.		Hunger	
4.	2. III.			
5.	3. III.			
6.	4. III.			
7.	5. III.	1020	Gekochter japanischer Reis, Wasser	
8.	6. III.		desgl.	

Tag	Datum 1913	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
9.	7. III.	↓	Gekochter japan. Reis, Wasser	
10.	8. III.		desgl.	
11.	9. III.		desgl.	
12.	10. III.		desgl.	
13.	11. III.		desgl.	
14.	12. III.		desgl.	
15.	13. III.	970	desgl.	
16.	14. III.	↓	desgl.	
17.	15. III.		desgl.	
18.	16. III.		desgl.	
19.	17. III.		desgl.	
20.	18. III.		desgl.	
21.	19. III.		desgl.	
22.	20. III.		desgl.	
23.	21. III.		desgl.	
24.	22. III.	860	desgl.	
25.	23. III.	↓	desgl.	
26.	24. III.		desgl.	
27.	25. III.		desgl.	
28.	26. III.	850	desgl.	
29.	27. III.	↓	desgl.	
30.	28. III.		desgl.	
31.	29. III.		desgl.	
32.	30. III.		desgl.	
33.	31. III.	720	desgl.	gestorben

Kaninchen 12.

Tag	Datum 1913	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	22. III.	1870	Hunger	
2.	23. III.	1810		
3.	24. III.	1800		
4.	25. III.	1780		
5.	26. III.	1770		
6.	27. III.	1780		
7.	28. III.	1675		
8.	29. III.	1680		
9.	30. III.	1600	Gekochter japan. Reis, Wasser	
10.	31. III.	1530	desgl.	
11.	1. IV.	1500	desgl.	
12.	2. IV.	1510	desgl.	
13.	3. IV.	1580	desgl.	
14.	4. IV.	1470	desgl.	
15.	5. IV.	1485	desgl.	
16.	6. IV.	1475	desgl.	
17.	7. IV.	1465	desgl.	
18.	8. IV.	1420	desgl.	
19.	9. IV.	1460	desgl.	

Tag	Datum 1913	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
20.	10. IV.	1450	Gekochter japan. Reis, Wasser	
21.	11. IV.	1430	desgl.	
22.	12. IV.	1430	desgl.	
23.	13. IV.	1420	desgl.	
24.	14. IV.	1420	desgl.	Frißt schlecht.
25.	15. IV.	1400	desgl.	" "
26.	16. IV.	1360	desgl.	" "
27.	17. IV.	1240	desgl.	Deutliche Lähmungserschein.
28.	18. IV.	1170	desgl.	Unter Zunahme der Lähmung u. der Kachexie gestorben.

B. Versuche an Tauben.

Taube 9 und 10 wurden zunächst 101 Tage mit Weizenkleie, Rohrzucker und Wasser gefüttert. Taube 9 nahm an Körpergewicht zu, während Taube 10 etwas verlor. Dann folgte eine Periode von 46 Tagen, während welcher mit Alkohol extrahierte Reiskleie gegeben wurde. Das Körpergewicht der Versuchstiere blieb ziemlich unverändert. Nun folgte Fütterung mit japanischem Reis. Bei Taube 9 traten am 19. Tage dieser Periode zum ersten Male krankhafte Erscheinungen auf. Es zeigte sich Schwäche in den Beinen, der Gang war leicht ataktisch. Am folgenden Tage nahmen diese Erscheinungen zu. Wir gaben 10 ccm Olivenöl und am nächsten Tag, an dem Zittern des Kopfes hinzukam, 20 ccm 1,5 proz. Kochsalzlösung. Wir beobachteten keinen Erfolg dieser Zugaben. Am 4. Krankheitstag versuchten wir durch Eingabe von Cholin eine Besserung herbeizuführen. Das Tier starb jedoch am folgenden Tage. Das Tier ist von Herrn Dr. Kretschmer pathologisch-anatomisch untersucht worden. Es fanden sich keine Anzeichen einer Neuritis, dagegen wurden Degenerationserscheinungen am Herzmuskel und den Extremitätenmuskeln festgestellt.

Taube 10 zeigte am 18. Tage der Reisfütterung einen ganz plötzlich eintretenden Kollaps. Es war deutliche Ataxie vorhanden, ferner Opisthotonus. Beim Versuche zu gehen überschlug sich das Tier nach vorn oder es stürzte auf die Seite. Auch hier war die Muskelschwäche deutlich erkennbar. Der ganze Symptomenkomplex erinnerte stark an das Verhalten von Tauben mit verletzten Bogengängen resp. mit verletztem Kleinhirn. Wir gaben nun Oryzaninlösung. Die Erscheinungen waren innerhalb von 12 Stunden vollständig verschwunden, um 6 Tage darauf wieder aufzutreten. Vor allem zeigte sich nun Atemnot. Das Tier erhielt 1 mg Adrenalin und später 0,25 g Allantoin. Am nächsten Tage war das Versuchstier tot.

Versuch 11 und 12 (Taube 11 und 12). Einer Periode von 9 Tagen mit japanischem Reis folgte eine von 5 Tagen von mit Alkohol extrahierter Reiskleie. Dann gaben wir wieder 9 Tage japanischen Reis und hierauf wieder mit Alkohol extrahierte Reiskleie.

Taube 11 ging am 9. Tage dieser Periode zugrunde. Sie zeigte am Tage vorher Zeichen von Schwäche.

Taube 12 starb ganz plötzlich am 5. Tage der zuletzt erwähnten Periode.

Den Versuchen 13, 14 und 15 (Taube 13, 14 und 15) lag das Bestreben zugrunde, die im Gefolge der Fütterung von Reis auftretenden Erscheinungen durch Zusatz bekannter Verbindungen aufzuhalten resp.



ganz zu vermeiden. Funk hat bereits derartige Versuche mit verschiedenen Purin- und Pyrimidinderivaten mitgeteilt. Es scheint, daß er besonders das Allantoin oder einen diesem verwandten Körper für ein Vitamin hält. Auch Suzuki machte Zusätze von Lecithin, Phytin, Salzen.

Taube 13 erhielt japanischen Reis mit täglich 0,1 g Allantoin. Die Taube zeigte am 15. Versuchstage die ersten Erscheinungen. Sie nahmen von Tag zu Tag zu. Am 3. Krankheitstag zeigte die Taube hochgradige Lähmungserscheinungen und schwerste Ataxie. Beim Versuche zu gehen stürzte das Tier nach vorne und nach der Seite. Wir gaben 20 ccm Oryzaninlösung. Es zeigte sich eine gewisse Besserung, doch gingen die Erscheinungen nicht ganz zurück. Wir verabreichten dann 0,1 g Allantoin und nochmals 20 ccm Oryzaninlösung. Das Tier erholte sich nicht. Am 6. Krankheitstage wurden nochmals 0,1 g Allantoin eingegeben. Das Tier starb unter zunehmender Schwäche und Lähmung.

Der Taube 14 verabreichten wir neben Reis täglich 0,5 g Phytin und vom 13. Versuchstage an außerdem noch 0,5 g Milchzucker[1]). Am 23. Versuchstage zeigten sich rasch zunehmende Lähmungserscheinungen. Trotz Eingabe von 20 ccm Oryzaninlösung trat innerhalb von 2 Stunden der Tod ein.

Der Taube 15 fügten wir zum Reis 0,02 g Eisen, 0,1 g d-Glutaminsäure und 0,5 g Rohrzucker. Vom 25. Versuchstage an gaben wir nur noch 0,1 g Eisenchlorid. Zum ersten Male zeigten sich am 26. Versuchstage Erscheinungen ganz leichter Art. Auf Oryzanineingabe trat Besserung ein. Bis zum 35. Versuchstage war das Tier wieder völlig gesund. An diesem Tage trat wieder eine leichte Ataxie auf, die in derselben Stärke anhielt. Am 37. Versuchstage wurden dem Tiere 10 ccm einer 2 proz. Magnesiumsulfatlösung als Abführmittel eingegeben. 2 Tage später erfolgte der Tod.

Taube 16 befand sich bis zum 19. Versuchstage ganz wohl. Am 20. Tage saß sie apathisch im Käfig. Die ersten Lähmungserscheinungen beobachteten wir am 21. Versuchstage. Am 22. Tage gaben wie Oryzanin. Am 23. war sie tot.

Taube 17 zeigte erst vom 36. Versuchstage an eine gewisse allgemeine Schwäche. Lähmungserscheinungen waren nicht vorhanden. Am 38. Versuchstage ging das Tier zugrunde.

In acht weiteren Versuchen (Taube 16 bis 23) verwendeten wir mit Wasser gekochten japanischen Reis.

Es ergibt sich aus diesen Versuchen und ganz besonders aus den Erfahrungen an Taube 17—23, daß der gekochte Reis beträchtlich länger vertragen wird, als der in roher Form eingegebene Reis.

Taube 9.

Tag	Datum 1912/13	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	24. VIII.	220	Normale Weizenkleie, Zucker, Wasser	
2.—17.	25. VIII.—9. IX.	275	desgl.	
18.—25.	10. IX.—17. IX.	244	desgl.	

[1]) Vgl. hierzu die Arbeit von E. Durlach, Untersuchungen über die Bedeutung des Phosphors in der Nahrung wachsender Hunde. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 71, S. 210. 1912.



Tag	Datum 1912/13	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
26.—31.	18. IX.—23. IX.	240	Normale Weizenklei, Zucker, Wasser	
32.—36.	24. IX.—28. IX.	261	desgl.	
37.—51.	29. IX.—13. X.	270	desgl.	
52.—67.	14. X.—29. X.	260	desgl.	
68.—95.	30. X.—26. XI.	245	desgl.	
96.—106.	27. XI.—7. XII.	275	desgl.	
107.—119.	8. XII.—20. XII.	280	Mit Alkohol extrahierte Reiskleie, Wasser	
120.—129.	21. XII.—30. XII.	270	desgl.	
130.—140.	31. XII.—10. I.	270	desgl.	
141.—148.	11. I.—18. I.	275	desgl.	
149.—152.	19. I.—22. I.	280	desgl.	
153.	23. I.	280	20 g japanischen Reis, Wasser	
154.	24. I.		20 g desgl.	
155.	25. I.		22 g desgl.	
156.	26. I.		20 g desgl.	
157.	27. I.		18 g desgl.	
158.	28. I.	270	23 g desgl.	
159.	29. I.		17 g desgl.	
160.	30. I.		13 g desgl.	
161.	31. I.		7 g desgl.	Zwangsw. gefütt.
162.	1. II.		8 g desgl.	desgl.
163.	2. II.		10 g desgl.	desgl.
164.	3. II.		11 g desgl.	desgl.
165.	4. II.	260	10 g desgl.	desgl.
166.	5. II.		18 g desgl.	desgl.
167.	6. II.		18 g desgl.	desgl.
168.	7. II.		20 g desgl.	desgl.
169.	8. II.	260	18 g desgl.	desgl.
170.	9. II.		25 g desgl.	desgl.
171.	10. II.		18 g desgl.	desgl.
172.	11. II.		25 g desgl.	Zwangsweise gefüttert. Erste Krankheitserscheinungen. Schwäche der Beine. Leicht ataktisch. Gang
173.	12. II.		17 g desgl., Wasser, 10 ccm Olivenöl	Zwangsweise gefüttert. Zunehm. Schwäche der Beine. Schwer ataktisch. Gang: Entengang.
174.	13. II.		18 g japan. Reis, 20 ccm einer 1,5 proz. Kochsalzlösung	Zwangsweise gefüttert. Dieselb. Erscheinungen. Zittern d. Kopf.
175.	14. II.		30 g japan. Reis, 0,1 g Cholinchlorhydrat, 20 ccm Wasser	Zwangsweise gefüttert. Dieselb Erscheinungen.
176.	15. II.	285		Morgens tot.

Taube 10.

Tag	Datum 1912/18	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	29. VIII.	345	Normale Weizenkleie, Zucker, Wasser	
2.—12.	30. VIII.—9. IX.	285	desgl.	
13.—20.	10. IX.—17. IX.	304	desgl.	
21.—26.	18. IX.—23. IX.	307	desgl.	
27.—31.	24. IX.—28. IX.	291	desgl.	
32.—46.	29. IX.—13. X.	300	desgl.	
47.—62.	14. X.—29. X.	305	desgl.	
63.—90.	30. X.—26. XI.	285	desgl.	
91.—101.	27. XI.—7. XII.	300	desgl.	
102.—114.	8. XII.—20. XII.	300	Mit Alkohol extrahierte Reiskleie, Wasser	
115.—124.	21. XII.—30. XII.	300	desgl.	
125.—135.	31. XII.—10. I.	295	desgl.	
136.—143.	11. I.—18. I.	280	desgl.	
144.—147.	19. I.—22. I.	280	desgl.	
148.	23. I.	280	20 g japan. Reis, Wasser	
149.	24. I.		20 g desgl.	
150.	25. I.		20 g desgl.	
151.	26. I.		20 g desgl.	
152.	27. I.		18 g desgl.	
153.	28. I.	325	22 g desgl.	
154.	29. I.		18 g desgl.	
155.	30. I.		12 g desgl.	
156.	31. I.		8 g desgl.	Zwangsweise gefüttert.
157.	1. II.		7 g desgl.	desgl.
158.	2. II.		10 g desgl.	desgl.
159.	3. II.		11 g desgl.	desgl.
160.	4. II.	300	10 g desgl.	desgl.
161.	5. II.		18 g desgl.	desgl.
162.	6. II.		17 g desgl.	desgl.
163.	7. II.		20 g desgl.	desgl.
164.	8. II.	280	18 g desgl.	desgl.
165.	9. II.		25 g japanischer Reis, 10 ccm wäss. Oryzanin-extrakt	Zwangsweise gefüttert. Plötzlicher Kollaps. Schwäche der Beine. Ataxie. Opistotonus. Beim Gehversuch Überstürz. nach vorne und nach der Seite.
166.	10. II.		18 g japan. Reis, Wasser	Alle Erscheinungen verschwunden. Zwangsweise gefüttert.
167.	11. II.		25 g desgl.	desgl.
168.	12. II.		18 g desgl.	desgl.
169.	13. II.		18 g desgl.	desgl.
170.	14. II.		30 g desgl.	desgl.

Tag	Datum 1912/13	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
171.	15. II.	280	10 g japan. Reis, 1 mg Adrenalin in 10 ccm Wasser, abends 0,25 g Allantoin in Wasser	Zwangsweise gefüttert. Beginnende Schwäche der Beine, deutlich ataktischer Gang. Abends Zunahme aller Erscheinungen. Atemnot. In der Nacht tot.

Taube 11.

Tag	Datum 1912/13	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	17. II.	275	20 g japan. Reis, Wasser	
2.	18. II.	↓	20 g desgl.	
3.	19. II.		10 g desgl.	
4.	20. II.		15 g desgl.	
5.	21. II.		20 g desgl.	
6.	22. II.		20 g desgl.	
7.	23. II.		25 g desgl.	
8.	24. II.		25 g desgl.	
9.	25. II.	270	20 g desgl.	
10.—15.	26. II.—3. III.	260	Mit Alkohol extrahierte Reiskleie, Wasser	
16.	4. III.	↓	50 g japan. Reis, Wasser	
17.	5. III.		50 g desgl.	
18.	6. III.		50 g desgl.	
19.	7. III.		50 g desgl.	
20.	8. III.		40 g desgl.	
21.	9. III.		35 g desgl.	
22.	10. III.		40 g desgl.	
23.	11. III.		25 g desgl.	
24.	12. III.	250	20 g desgl.	
25.—34.	13. III.—22. III.	230	Mit Alkohol extrahierte Reiskleie, Wasser	In der Nacht vom 22./23. III. nach vorausgegangenen Zeichen der Schwäche (keine deutlichen Lähmungen) gestorben.

Taube 12.

Tag	Datum 1912/13	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	17. II.	335	20 g japan. Reis, Wasser	
2.	18. II.	↓	20 g desgl.	
3.	19. II.		10 g desgl.	
4.	20. II.		15 g desgl.	
5.	21. II.		20 g desgl.	
6.	22. II.		20 g desgl.	
7.	23. II.		25 g desgl.	
8.	24. II.		25 g desgl.	
9.	25. II.	345	20 g desgl.	
10.—15.	26. II.—3. III.	250	Mit Alkohol extrahierte Reiskleie, Wasser	
16.	4. III.	↓	50 g japan. Reis, Wasser	

Tag	Datum 1918	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
17.	5. III.	↓	50 g japan. Reis, Wasser	
18.	6. III.		50 g desgl.	
19.	7. III.		50 g desgl.	
20.	8. III.		40 g desgl.	
21.	9. III.		35 g desgl.	
22.	10. III.		40 g desgl.	
23.	11. III.	↓	25 g desgl.	
24.	12. III.	230	20 g desgl.	
25.—28.	13. III.—16. III.	190	Mit Alkohol extrahierte Reiskleie, Wasser	Am 17. III. plötzlich ohne besondere Anzeichen gestorben.

Taube 13.

Tag	Datum 1918	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	17. II.	360 ↓	20 g japan. Reis, 0,1 g Allantoin, Wasser	
2.	18. II.		desgl.	
3.	19. II.		desgl.	
4.	20. II.		desgl.	
5.	21. II.		desgl.	
6.	22. II.		desgl.	
7.	23. II.		desgl.	
8.	24. II.	↓	desgl.	
9.	25. II.	350	desgl.	
10.	26. II.	↓	desgl.	
11.	27. II.		desgl.	
12.	28. II.		desgl.	
13.	1. III.	↓	desgl.	
14.	2. III.	290	desgl.	
15.	3. III.	↓	desgl.	Leichte Lähmungserscheinungen. Ataktischer Gang.
16.	4. III.		desgl.	Erscheinungen haben an Intensität zugenommen. Opistotonus. Beim Gehen fällt das Tier nach vorne über.
17.	5. III.		desgl. + 20 ccm Oryzaninextrakt	Hochgrad. Lähmungserscheinung. Schwerste Ataxie. Beim Gehversuch überschlägt sich das Tier nach vorne u. d. Seite.
18.	6. III.		Hunger	Besserung, jedoch noch gelähmt u. atakt.
19.	7. III.	↓	20 g jap. Reis, 0,1 g Allantoin, Wasser + 20 ccm Oryzaninextrakt	Da die Erscheinungen anhalten nochmals Oryzanin.
20.	8. III.	240	10 g japan. Reis, 0,1 g Allantoin	Unter zunehmender Schwäche u. Lähmung gestorben.

Taube 14.

Tag	Datum 1918	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	17. II.	330	20 g japan. Reis, 0,5 g Phytin, Wasser	
2.	18. II.		desgl.	
3.	19. II.		desgl.	
4.	20. II.		desgl.	
5.	21. II.		desgl.	
6.	22. II.		desgl.	
7.	23. II.		desgl.	
8.	24. II.		desgl.	
9.	25. II.	280	desgl.	
10.	26. II.		desgl.	
11.	27. II.		desgl.	
12.	28. II.		desgl.	
13.	1. III.		20 g japan. Reis, 0,5 g Phytin, 0,5 g Milchzucker, Wasser	
14.	2. III.	250	desgl.	
15.	3. III.		desgl.	
16.	4. III.		desgl.	
17.	5. III.		desgl.	
18.	6. III.		desgl.	
19.	7. III.		desgl.	
20.	8. III.		desgl.	
21.	9. III.		desgl.	
22.	10. III.		desgl.	
23.	11. III.	220	desgl. + 20 ccm Oryzaninextrakt	Lähmungs- und ataktische Erscheinungen, die sehr rasch zunehmen und innerhalb zweier Stunden zum Tode führen.

Taube 15.

1.	17. II.	430	20 g japan. Reis, 0,02 g Eisen, 0,1 g Glutaminsäure, 0,5 g Saccharin, Wasser	
2.	18. II.		desgl.	
3.	19. II.		desgl.	
4.	20. II.		desgl.	
5.	21. II.		desgl.	
6.	22. II.		desgl.	
7.	23. II.		desgl.	
8.	24. II.		desgl.	
9.	25. II.	400	desgl.	
10.	26. II.		desgl.	
11.	27. II.		desgl.	

Tag	Datum 1912	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
12.	28. II.		20 g japan. Reis, 0,02 g Eisen, 0,1 g Glutaminsäure, 0,5 g Saccharin, Wasser	
13.	1. III.		desgl.	
14.	2. III.	370	desgl.	
15.	3. III.		desgl.	
16.	4. III.		desgl.	
17.	5. III.		desgl.	
18.	6. III.		desgl.	
19.	7. III.		desgl.	
20.	8. III.		desgl.	
21.	9. III.	330	desgl.	
22.	10. III.		desgl.	
23.	11. III.		desgl.	
24.	12. III.		desgl.	
25.	13. III.		20 g japan. Reis, 0,1 g Eisenchlorid, Wasser	
26.	14. III.		desgl.	Leichte Ataxie. Deutliche Extremitätenlähmung.
27.	15. III.		desgl. + 20 ccm Oryzaninextrakt	Erscheinungen sind stärker geworden. Opistotonus.
28.	16. III.		desgl. ohne Oryzanin	Besserung.
29.	17. III.		desgl.	Weitere Besserung.
30.	18. III.		desgl.	Gesund
31.	19. III.		desgl.	desgl.
32.	20. III.		desgl.	desgl.
33.	21. III.		desgl.	desgl.
34.	22. III.		desgl.	desgl.
35.	23. III.	250	desgl.	Leichte Ataxie.
36.	24. III.		desgl.	desgl.
37.	25. III.		desgl.	desgl.
38.	26. III.		desgl. + 10 ccm einer 2 proz. Magnesiumsulfatlösung	Erscheinungen sind stärker geworden. Lähmung der Extremitäten.
39.	27. III.	215	desgl.	Schwerstes Krankheitsbild. Gestorben.

Taube 16.

Tag	Datum 1912	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	19. II.	340	Mit Wasser gekochter japan. Reis, Wasser	
2.	20. II.		desgl.	
3.	21. II.		desgl.	
4.	22. II.		desgl.	
5.	23. II.		desgl.	
6.	24. II.		desgl.	
7.	25. II.		desgl.	

Tag	Datum 1913	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
8.	26. II.	350	Mit Wasser gekochter japan. Reis, Wasser	
9.	27. II.		desgl.	
10.	28. II.		desgl.	
11.	1. III.		desgl.	
12.	2. III.		desgl.	
13.	3. III.		desgl.	
14.	4. III.		desgl.	
15.	1. III.		desgl.	
16.	6. III.		desgl.	
17.	7. III.		desgl.	
18.	8. III.		desgl.	
19.	9. III.	370	desgl.	
20.	10. III.		desgl.	Tier macht sehr apathischen Eindruck.
21.	11. III.		desgl.	Erste Lähmgs.-erscheinungen, ataktisch. Gang.
22.	12. III.		desgl. + 10 ccm wässerigen Oryzaninextrakt	Erscheinungen haben an Intensität zugenommen, deshalb Oryzanin.
23.	13. III.	260		Trotz Oryzanin gestorben.

Taube 17.

Tag	Datum 1913	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	19. II.	325	Mit Wasser gekochter Reis, Wasser	
2.	20. II.		desgl.	
3.	21. II.		desgl.	
4.	22. II.		desgl.	
5.	23. II.		desgl.	
6.	24. II.		desgl.	
7.	25. II.		desgl.	
8.	26. II.	340	desgl.	
9.	27. II.		desgl.	
10.	28. II.		desgl.	
11.	1. III.		desgl.	
12.	2. III.		desgl.	
13.	3. III.		desgl.	
14.	4. III.		desgl.	
15.	5. III.		desgl.	
16.	6. III.		desgl.	
17.	7. III.		desgl.	
18.	8. III.		desgl.	
19.	9. III.	370	desgl.	
20.	10. III.		desgl.	
21.	11. III.		desgl.	
22.	12. III.		desgl.	
23.	13. III.		desgl.	
24.	14. III.	300	desgl.	

Tag	Datum 1913	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
25.	15. III.		Mit Wasser gekochter Reis, Wasser	
26.	16. III.		desgl.	
27.	17. III.		desgl.	
28.	18. III.		desgl.	
29.	19. III.		desgl.	
30.	20. III.		desgl.	
31.	21. III.		desgl.	
32.	22. III.	250	desgl.	
33.	23. III.		desgl.	
34.	24. III.		desgl.	
35.	25. III.		desgl.	
36.	26. III.		desgl.	
37.	27. III.		desgl.	
38.	28. III.	220	desgl.	In den letzten Tagen apathisch und schwach. Keine deutlichen Lähmungserscheinungen. In der Nacht gest.

Taube 18.

Tag	Datum 1913	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	31. III.	500	Mit Wasser gekochter	
2.	1. IV.		japan. Reis, Wasser	
3.	2. IV.		desgl.	
4.	3. IV.		desgl.	
5.	4. IV.		desgl.	
6.	5. IV.		desgl.	
7.	6. IV.		desgl.	
8.	7. IV.	470	desgl.	
9.	8. IV.		desgl.	
10.	9. IV.		desgl.	
11.	10. IV.		desgl.	
12.	11. IV.	465	desgl.	
13.	12. IV.		desgl.	
14.	13. IV.		desgl.	
15.	14. IV.		desgl.	
16.	15. IV.		desgl.	
17.	16. IV.	435	desgl.	
18.	17. IV.		desgl.	
19.	18. IV.		desgl.	
20.	19. IV.	400	desgl.	

Am 36. Versuchstage noch munter.

Taube 19.

Tag	Datum 1913	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	31. III.	430	Mit Wasser gekochter	
2.	1. IV.		japan. Reis, Wasser	
3.	2. IV.		desgl.	
4.	3. IV.		desgl.	
5.	4. IV.		desgl.	
6.	5. IV.		desgl.	

Tag	Datum 1918	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
7.	6. IV.		Mit Wasser gekochter japan. Reis, Wasser	
8.	7. IV.	425	desgl.	
9.	8. IV.		desgl.	
10.	9. IV.		desgl.	
11.	10. IV.		desgl.	
12.	11. IV.	400	desgl.	
13.	12. IV.		desgl.	
14.	13. IV.		desgl.	
15.	14. IV.		desgl.	
16.	15. IV.		desgl.	
17.	16. IV.	400	desgl.	
18.	17. IV.		desgl.	
19.	18. IV.		desgl.	
20.	19. IV.	375	desgl.	

Am 36. Versuchstage noch ganz munter.

Taube 20.

Tag	Datum 1918	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	31. III.	390	Mit Wasser gekochter japan. Reis, Wasser	
2.	1. IV.		desgl.	
3.	2. IV.		desgl.	
4.	3. IV.		desgl.	
5.	4. IV.		desgl.	
6.	5. IV.		desgl.	
7.	6. IV.		desgl.	
8.	7. IV.	385	desgl.	
9.	8. IV.		desgl.	
10.	9. IV.		desgl.	
11.	10. IV.		desgl.	
12.	11. IV.	375	desgl.	
13.	12. IV.		desgl.	
14.	13. IV.		desgl.	
15.	14. IV.		desgl.	
16.	15. IV.		desgl.	
17.	16. IV.	355	desgl.	
18.	17. IV.		desgl.	
19.	18. IV.		desgl.	
20.	19. IV.	350	desgl.	

Am 36. Versuchstage noch ganz munter.

Taube 21.

Tag	Datum 1918	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	31. III.	350	Mit Wasser gekochter japan. Reis, Wasser	
2.	1. IV.		desgl.	
3.	2. IV.		desgl.	
4.	3. IV.		desgl.	
5.	4. IV.		desgl.	

Tag	Datum 1913	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
6.	5. IV.		Mit Wasser gekochter japan. Reis, Wasser	
7.	6. IV.		desgl.	
8.	7. IV.	350	desgl.	
9.	8. IV.		desgl.	
10.	9. IV.		desgl.	
11.	10. IV.		desgl.	
12.	11. IV.	340	desgl.	
13.	12. IV.		desgl.	
14.	13. IV.		desgl.	
15.	14. IV.		desgl.	
16.	15. IV.		desgl.	
17.	16. IV.	335	desgl.	
18.	17. IV.		desgl.	
19.	18. IV.		desgl.	
20.	19. IV.	335	desgl.	

Starb am 24. Versuchstage ohne irgendwelche vorherige Erscheinungen ganz plötzlich.

Taube 22.

Tag	Datum 1913	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	31. III.	320	Mit Wasser gekochter japan. Reis, Wasser	
2.	1. IV.		desgl.	
3.	2. IV.		desgl.	
4.	3. IV.		desgl.	
5.	4. IV.		desgl.	
6.	5. IV.		desgl.	
7.	6. IV.		desgl.	
8.	7. IV.	310	desgl.	
9.	8. IV.		desgl.	
10.	9. IV.		desgl.	
11.	10. IV.		desgl.	
12.	11. IV.	300	desgl.	
13.	12. IV.		desgl.	
14.	13. IV.		desgl.	
15.	14. IV.		desgl.	
16.	15. IV.		desgl.	
17.	16. IV.	300	desgl.	
18.	17. IV.		desgl.	
19.	18. IV.		desgl.	
20.	19. IV.	275	desgl.	

Zeigte am 24. Versuchstage ataktische Erscheinungen. Erhielt 5 ccm Ricinusöl. Das Tier erholte sich rasch und war am 36. Versuchstage noch munter.

Taube 23.

Tag	Datum 1913	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	31. III.	315	Mit Wasser gekochter japan. Reis, Wasser	
2.	1. IV.		desgl.	
3.	2. IV.		desgl.	

Tag	Datum 1913	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
4.	3. IV.		Mit Wasser gekochter japan. Reis, Wasser	
5.	4. IV.		desgl.	
6.	5. IV.		desgl.	
7.	6. IV.		desgl.	
8.	7. IV.	315	desgl.	
9.	8. IV.		desgl.	
10.	9. IV.		desgl.	
11.	10. IV.		desgl.	
12.	11. IV.	295	desgl.	
13.	12. IV.		desgl.	
14.	13. IV.		desgl.	
15.	14. IV.		desgl.	
16.	15. IV.		desgl.	
17.	16. IV.	280	desgl.	
18.	17. IV.		desgl.	
19.	18. IV.		desgl.	
20.	19. IV.	265	desgl.	

Am 26. Versuchstage noch munter.

Aus unseren Versuchen mit nicht gekochtem, geschältem Reis geht hervor, daß bei ausschließlicher Ernährung mit solchem nach einiger Zeit Krankheitserscheinungen auftreten. Unsere Versuche bestätigen somit die Beobachtungen von Eijkmann u. A. und speziell auch von Funk und Suzuki und seinen Mitarbeitern. Die Frist, die vergeht, bis es zu den Erscheinungen kommt, ist bei den verschiedenen Versuchstieren eine wechselnde. Es kommt auch sehr auf die Taubenart an. Die Haustaube erkrankt viel später als die wilde Taube. Selbstverständlich muß man bei diesen Versuchen darauf achten, daß genügend Futter aufgenommen wird. Man erreicht das am besten durch künstliche Fütterung. Durchschnittlich traten die Erscheinungen am 20. Tage auf.

Wir haben uns nun die Frage vorgelegt, ob die Ansicht von Funk, Suzuki und seinen Mitarbeitern richtig ist, daß die erwähnten Erscheinungen auf den Mangel der Nahrung an einer unbekannten, lebenswichtigen Substanz zurückzuführen ist. Man kann sich von diesem Gesichtspunkte ausgehend vorstellen, daß das einzelne Individuum die lebenswichtigen Substanzen aufspeichert und dann, wenn die Vorräte erschöpft sind, zugrunde geht, wenn nicht für erneute Zufuhr dieser lebenswichtigen Produkte gesorgt wird. Diese Anschauung mußte einer experimentellen Prüfung auf folgendem Wege zugänglich sein: eine Taube verträgt 8—10tägiges Hungern ganz gut; gibt man nach einer solchen Hungerperiode geschälten Reis,



dann müssen die Krankheitserscheinungen nach kürzerer Zeit auftreten, als wenn die Fütterung mit diesem sich direkt an eine Periode mit normaler Ernährung anschließt.

Wir ließen Taube 24—35 8 Tage lang hungern und gaben dann geschälten japanischen Reis. Taube 24 ging am 22., Taube 25 am 32., Taube 26 am 30., Taube 27 am 20., Taube 28 am 38., Taube 29 am 44., Taube 30 am 19., Taube 31 am 29., Taube 32 am 37., Taube 33 am 37., Taube 34 am 36. und Taube 35 am 32. Tage der Reisfütterung zugrunde. Bei den meisten Tieren erfolgte der Tod unter Lähmungs- und Ataxieerscheinungen mit zunehmender Inanition. Einige starben in einem plötzlich eintretenden Kollaps. Die Eingabe von 10 ccm einer 2 proz. Magnesiumsulfatlösung konnte den Krankheitsverlauf nicht aufhalten.

Taube 24.

Tag	Datum 1913	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	27. II.	380		
2.	28. II.			
3.	1. III.			
4.	2. III.			
5.	3. III.		Hunger	
6.	4. III.			
7.	5. III.			
8.	6. III.			
9.	7. III.	330	20 g japan. Reis, Wasser	
10.	8. III.		desgl.	
11.	9. III.		desgl.	
12.	10. III.		desgl.	
13.	11. III.		desgl.	
14.	12. III.		desgl.	
15.	13. III.		desgl.	
16.	14. III.		desgl.	
17.	15. III.	300	desgl.	
18.	16. III.		desgl.	
19.	17. III.		desgl.	
20.	18. III.		desgl.	
21.	19. III.		desgl.	
22.	20. III.		desgl.	
23.	21. III.		desgl.	
24.	22. III.	260	desgl.	
25.	23. III.		desgl.	
26.	24. III.		desgl.	
27.	26. III.		desgl.	
28.	27. III.		desgl.	
29.	28. III.		desgl. + 10 ccm einer 2 proz. Magnesiumsulfatlösung	Lähmung und Ataxie
30.	29. III.	200	desgl.	gestorben

Taube 25.

Tag	Datum 1913	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	27. II.	380		
2.	28. II.			
3.	1. III.			
4.	2. III.			
5.	3. III.		Hunger	
6.	4. III.			
7.	5. III.			
8.	6. III.			
9.	7. III.	330	20 g japan. Reis, Wasser	
10.	8. III.		desgl.	
11.	9. III.		desgl.	
12.	10. III.		desgl.	
13.	11. III.		desgl.	
14.	12. III.		desgl.	
15.	13. III.		desgl.	
16.	14. III.		desgl.	
17.	15. III.	310	desgl.	
18.	16. III.		desgl.	
19.	17. III.		desgl.	
20.	18. III.		desgl.	
21.	19. III.		desgl.	
22.	20. III.		desgl.	
23.	21. III.		desgl.	
24.	22. III.	280	desgl.	
25.	23. III.		desgl.	
26.	24. III.		desgl.	
27.	25. III.		desgl.	
28.	26. III.		desgl.	
29.	27. III.		desgl.	
30.	28. III.		desgl.	
31.	29. III.		desgl.	
32.	30. III.	275	desgl.	
33.	31. III.		desgl.	
34.	1. IV.		desgl.	
35.	2. IV.		desgl.	
36.	3. IV.		desgl.	
37.	4. IV.		desgl. + 10 ccm einer 2 proz. Magnesiumsulfatlösung	Ataxie und Lähmung
38.	5. IV.		desgl.	desgl.
39.	6. IV.		desgl.	desgl.
40.	7. IV.	200	desgl.	desgl., gestorb.

Taube 26.

Tag	Datum 1913	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	27. II.	300		
2.	28. II.		Hunger	
3.	1. III.			
4	2. III.			

Tag	Datum 1613	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
5.	3. III.		Hunger	
6.	4. III.			
7.	5. III.			
8.	6. III.			
9.	7. III.	270	20 g japan. Reis, Wasser	
10.	8. III.		desgl.	
11.	9. III.		desgl.	
12.	10. III.		desgl.	
12.	11. III.		desgl.	
14.	12. III.		desgl.	
15.	13. III.		desgl.	
16.	14. III.		desgl.	
17.	15. III.	240	desgl.	
18.	16. III.		desgl.	
19.	17. III.		desgl.	
20.	18. III.		desgl.	
21.	19. III.		desgl.	
22.	20. III.		desgl.	
23.	21. III.		desgl.	
24.	22. III.	210	desgl.	
25.	23. III.		desgl.	
26.	24. III.		desgl.	
27.	25. III.		desgl.	
28.	26. III.		desgl.	
29.	27. III.		desgl.	
30.	28. III.		desgl.	
31.	29. III.		desgl.	
32.	30. III.	195	desgl.	
33.	31. III.		desgl.	
34.	1. IV.		desgl.	
35.	2. IV.		desgl.	
36.	3. IV.		desgl.	
37.	4. IV.		desgl. + 10 ccm einer 2 proz. Magnesiumsulfatlösung	Lähmung und schwere Ataxie
38.	5. IV.	170	desgl.	gestorben

Taube 27.

Tag	Datum	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	27. II.	310		
2.	28. II.		Hunger	
3.	1. III.			
4.	2. III.			
5.	3. III.			
6.	4. III.			
7.	5. III.			
8.	6. III.			
9.	7. III.	230	20 g japan. Reis, Wasser	
10.	8. III.		desgl.	

Tag	Datum 1918	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
11.	9. III.		20 g japan. Reis, Wasser	
12.	10. III.		desgl.	
13.	11. III.		desgl.	
14.	12. III.		desgl.	
15.	13. III.		desgl.	
16.	14. III.		desgl.	
17.	15. III.	230	desgl.	
18.	16. III.		desgl.	
19.	17. III.		desgl.	
20.	18. III.		desgl.	
21.	19. III.		desgl.	
22.	20. III.		desgl.	
23.	21. III.		desgl.	
24.	22. III.	240	desgl.	
25.	23. III.		desgl.	
26.	24. III.		desgl.	Ataktischer Gang.
27.	25. III.		desgl.	Ataxie hat zugenommen. Zunehmende Lähmung der Extremitäten. Macht schwer kranken Eindruck.
28.	26. III.	170	desgl.	gestorben

Taube 28.

Tag	Datum 1918	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	27. II.	380		
2.	28. II.		Hunger	
3.	1. III.			
4.	2. III.			
5.	3. III.			
6.	4. III.			
7.	5. III.			
8.	6. III.			
9.	7. III.	320	20 g japan. Reis, Wasser	
10.	8. III.		desgl.	
11.	9. III.		desgl.	
12.	10. III.		desgl.	
13.	11. III.		desgl.	
14.	12. III.		desgl.	
15.	13. III.		desgl.	
16.	14. III.		desgl.	
17.	15. III.	270	desgl.	
18.	16. III.		desgl.	
19.	17. III.		desgl.	
20.	18. III.		desgl.	
21.	19. III.		desgl.	
22.	20. III.		desgl.	
23.	21. III.		desgl.	
24.	22. III.	310	desgl.	

Tag	Datum 1012	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
25.	23. III.		20 g japan. Reis, Wasser	
26.	24. III.		desgl.	
27.	25. III.		desgl.	
28.	26. III.		desgl.	
29.	27. III.		desgl.	
30.	28. III.		desgl.	
31.	29. III.		desgl.	
32.	30. III.	290	desgl.	
33.	31. III.		desgl.	
34.	1. IV.		desgl.	
35.	2. IV.		desgl.	
36.	3. IV.		desgl.	
37.	4. IV.		desgl.	
38.	5. IV.		desgl.	
39.	6. IV.		desgl.	
40.	7. IV.		desgl.	
41.	8. IV.		desgl.	
42.	9. IV.		desgl.	
43.	10. IV.		desgl.	
44.	11. IV.	255	desgl.	
45.	12. IV.		desgl. + 10 ccm einer 10 proz. Magnesiumsulfatlösung	Lähmungen und Ataxie.
46.	13. IV.	195	desgl.	Gestorben.

Taube 29.

Tag	Datum	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	27. II.	350		
2.	28. II .		Hunger	
3.	1. III.			
4.	2. III.			
5.	3. III.			
6.	4. III.			
7.	5. III.			
8.	6. III.			
9.	7. III.	300	20 g japan. Reis, Wasser	
10.	8. III.		desgl.	
11.	9. III.		desgl.	
12.	10. III.		desgl.	
13.	11. III.		desgl.	
14.	12. III.		desgl.	
15.	13. III.		desgl.	
16.	14. III.		desgl.	
17.	15. III.	280	desgl.	
18.	16. III.		desgl.	
19.	17. III.		desgl.	
20.	18. III.		desgl.	
21.	19. III.		desgl.	
22.	20. III.		desgl.	
23.	21. III.		desgl.	

Tag	Datum 1913	Körper-gewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
24.	22. III.	320	20 g japan. Reis, Wasser	
25.	23. III.	↓	desgl.	
26.	24. III.		desgl.	
27.	25. III.		desgl.	
28.	26. III.		desgl.	
29.	27. III.		desgl.	
30.	28. III.		desgl.	
31.	29. III.	↓	desgl.	
32.	30. III.	310	desgl.	
33.	31. III.	↓	desgl.	
34.	1. IV.		desgl.	
35.	2. IV.		desgl.	
36.	3. IV.		desgl.	
37.	4. IV.		desgl.	
38.	5. IV.		desgl.	
39.	6. IV.		desgl.	
40.	7. IV.		desgl.	
41.	8. IV.		desgl.	
42.	9. IV.		desgl.	
43.	10. IV.	↓	desgl.	
44.	11. IV.	270	desgl.	
45.	12. IV.	↓	desgl.	
46.	13. IV.		desgl.	
47.	14. IV.		desgl.	
48.	15. IV.		desgl.	
49.	16. IV.		desgl.	
50.	17. IV.		desgl.	
51.	18. IV.	↓	desgl. + 10 ccm einer 2 proz. Magnesiumsulfat-lösung	Lähmungen und Ataxie.
52.	19. IV.	235	desgl.	Gestorben.

Taube 30.

Tag	Datum 1913	Körper-gewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	27. II.	340	Hunger	
2.	28. II.	↓		
3.	1. III.			
4.	2. III.			
5.	3. III.			
6.	4. III.			
7.	5. III.			
8.	6. III.	↓		
9.	7. III.	270	20 g japan. Reis, Wasser	
10.	8. III.	↓	desgl.	
11.	9. III.		desgl.	
12.	10. III.		desgl.	
13.	11. III.		desgl.	
14.	12. III.		desgl.	
15.	13. III.		desgl.	
16.	14. III.	↓	desgl.	

Tag	Datum 1918	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
17.	15. III.	260	desgl.	
18.	16. III.		desgl.	
19.	17. III.		desgl.	
20.	18. III.		desgl.	
21.	19. III.		desgl.	
22.	20. III.		desgl.	
23.	21. III.		desgl.	
24.	22. III.	220	desgl.	
25.	23. III.		desgl.	
26.	24. III.		desgl.	
27.	25. III.		desgl.	Lähmungserscheinungen, die an Stärke sehr rasch zunehmen. Innerhalb von 8 Std. tot.

Taube 31.

Tag	Datum 1918	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	27. II.	250		
2.	28. II.		Hunger	
3.	1. III.			
4.	2. III.			
5.	3. III.			
6.	6. III.			
7.	5. III.			
8.	6. III.			
9.	7. III.	210	20 g japan. Reis, Wasser	
10.	8. III.		desgl.	
11.	8. III.		desgl.	
12.	10. III.		desgl.	
13.	11. III.		desgl.	
14.	12. III.		desgl.	
15.	13. III.		desgl.	
16.	14. III.		desgl.	
17.	15. III.	220	desgl.	
18.	16. III.		desgl.	
19.	17. III.		desgl.	
20.	18. III.		desgl.	
21.	19. III.		desgl.	
22.	20. III.		desgl.	
23.	21. III.		desgl.	
24.	22. III.	195	desgl.	
25.	23. III.		desgl.	
26.	24. III.		desgl.	
27.	25. III.		desgl.	
28.	26. III.		desgl.	
29.	27. III.		desgl.	
30.	28. III.		desgl.	
31.	29. III.		desgl.	
32.	30. III.	180	desgl.	

Tag	Datum 1918	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
33.	31. III.		20 g japan. Reis, Wasser	
34.	1. IV.		desgl.	
35.	2. IV.		desgl.	
36.	3. IV.		desgl.	
37.	4. IV.	155	desgl.	Plötzlich tödlicher Kollaps.

Taube 32.

Tag	Datum 1918	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	27. II.	400		
2.	28. II.			
3.	1. III.			
4.	2. III.		Hunger	
5.	3. III.			
6.	4. III.			
7.	5. III.			
8.	6. III.			
9.	7. III.	330	20 g japan. Reis, Wasser	
10.	8. III.		desgl.	
11.	9. III.		desgl.	
12.	10. III.		desgl.	
13.	11. III.		desgl.	
14.	12. III.		desgl.	
15.	13. III.		desgl.	
16.	14. III.		desgl.	
17.	15. III.	300	desgl.	
18.	16. III.		desgl.	
19.	17. III.		desgl.	
20.	18. III.		desgl.	
21.	19. III.		desgl.	
22.	20. III.		desgl.	
23.	21. III.		desgl.	
24.	22. III.	310	desgl.	
25.	23. III.		desgl.	
26.	24. III.		desgl.	
27.	25. III.		desgl.	
28.	26. III.		desgl.	
29.	27. III.		desgl.	
30.	28. III.		desgl.	
31.	29. III.		desgl.	
32.	30. III.	300	desgl.	
33.	31. III.		desgl.	
34.	1. IV.		desgl.	
35.	2. IV.		desgl.	
36.	3. IV.		desgl.	
37.	4. IV.		desgl.	
38.	5. IV.		desgl.	
39.	6. IV.		desgl.	
40.	7. IV.		desgl.	
41.	8. IV.		desgl.	

Tag	Datum 1913	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
42.	9. IV.		20 g japan. Reis, Wasser	
43.	10. IV.		desgl.	
44.	11. IV.		desgl. + 10 ccm einer 2 proz. Magnesiumsulfatlösung	Lähmungen und Ataxie
45.	12. IV.	225	desgl.	Gestorben

Taube 33.

Tag	Datum 1913	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	27. II.	380	Hunger	
2.	28. II.		Hunger	
3.	1. III.		Hunger	
4.	2. III.		Hunger	
5.	3. III.		Hunger	
6.	4. III.		Hunger	
7.	5. III.		Hunger	
8.	6. III.		Hunger	
9.	7. III.	330	20 g japan. Reis, Wasser	
10.	8. III.		desgl.	
11.	9. III.		desgl.	
12.	10. III.		desgl.	
13.	11. III.		desgl.	
14.	12. III.		desgl.	
15.	13. III.		desgl.	
16.	14. III.		desgl.	
17.	15. III.	280	desgl.	
18.	16. III.		desgl.	
19.	17. III.		desgl.	
20.	18. III.		desgl.	
21.	19. III.		desgl.	
22.	20. III.		desgl.	
23.	21. III.		desgl.	
24.	22. III.	295	desgl.	
25.	23. III.		desgl.	
26.	24. III.		desgl.	
27.	25. III.		desgl.	
28.	26. III.		desgl.	
29.	27. III.		desgl.	
30.	28. III.		desgl.	
31.	29. III.		desgl.	
32.	30. III.	285	desgl.	
33.	31. III.		desgl.	
34.	1. IV.		desgl.	
35.	2. IV.		desgl.	
36.	3. IV.		desgl.	
37.	4. IV.		desgl.	
38.	5. IV.		desgl.	
39.	6. IV.		desgl.	
40.	7. IV.		desgl.	

Tag	Datum 1918	Körper-gewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
41.	8. IV.	↓	20 g japan. Reis, Wasser	
42.	9. IV.		desgl.	
43.	10. IV.		desgl.	
44.	11. IV.		desgl.	
45.	12. IV.	200	desgl.	Plötzlich tödlicher Kollaps
		Taube 34.		
1.	27. II.	355		
2.	28. II.	↓	Hunger	
3.	1. III.		Hunger	
4.	2. III.		Hunger	
5.	3. III.		Hunger	
6.	4. III.		Hunger	
7.	5. III.		Hunger	
8.	6. III.			
9.	7. III.	320	20 g japan. Reis, Wasser	
10.	8. III.	↓	desgl.	
11.	9. III.		desgl.	
12.	10. III.		desgl.	
13.	11. III.		desgl.	
14.	12. III.		desgl.	
15.	13. III.		desgl.	
16.	14. III.		desgl.	
17.	15. III.	300	desgl.	
18.	16. III.	↓	desgl.	
19.	17. III.		desgl.	
20.	18. III.		desgl.	
21.	19. III.		desgl.	
22.	20. III.		desgl.	
23.	21. III.		desgl.	
24.	22. III.	270	desgl.	
25.	23. III.	↓	desgl.	
26.	24. III.		desgl.	
27.	25. III.		desgl.	
28.	26. III.		desgl.	
29.	27. III.		desgl.	
30.	28. III.		desgl.	
31.	29. III.		desgl.	
32.	30. III.	255	desgl.	
33.	31. III.	↓	desgl.	
34.	1. IV.		desgl.	
35.	2. IV.		desgl.	
36.	3. IV.		desgl.	
37.	4. IV.		desgl.	
38.	5. IV.		desgl.	
39.	6. IV.		desgl.	
40.	7. IV.		desgl.	
41.	8. IV.		desgl.	
42.	9. IV.		desgl.	
43.	10. IV.		desgl.	
44.	11. IV.	240	desgl.	Tödlicher Kollaps



Taube 35.

Tag	Datum 1913	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	27. II.	340	Hunger	
2.	28. II.	↓		
3.	1. III.			
4.	2. III.			
5.	3. III.			
6.	4. III.			
7.	5. III.			
8.	6. III.			
9.	7. III.	300	20 g japan. Reis, Wasser	
10.	8. III.	↓	desgl.	
11.	9. III.		desgl.	
12.	10. III.		desgl.	
13.	11. III.		desgl.	
14.	12. III.		desgl.	
15.	13. III.		desgl.	
16.	14. III.		desgl.	
17.	15. III.	275	desgl.	
18.	16. III.	↓	desgl.	
19.	17. III.		desgl.	
20.	18. III.		desgl.	
21.	19. III.		desgl.	
22.	20. III.		desgl.	
23.	21. III.		desgl.	
24.	22. III.	260	desgl.	
25.	23. III.	↓	desgl.	
26.	24. III.		desgl.	
27.	25. III.		desgl.	
28.	26. III.		desgl.	
29.	27. III.		desgl.	
30.	28. III.		desgl.	
31.	29. III.		desgl.	
32.	30. III.	230	desgl.	
33.	31. III.	↓	desgl.	
34.	1. IV.		desgl.	
35.	2. IV.		desgl.	
36.	3. IV.		desgl.	
37.	4. IV.		desgl.	
38.	5. IV.		desgl.	
39.	6. IV.		desgl.	
40.	7. IV.	200	desgl.	Unter zunehmender Schwäche gestorben

C. Versuche am Schwein.

Wir haben endlich noch einen Versuch an einem Schweine ausgeführt. Es erhielt gekochten japanischen Reis. Schon am 12. Versuchstage zeigte es auffallende Erscheinungen: es lag apathisch im Käfig. Am nächsten

Tage konnte es sich schon nicht mehr erheben. Am 3. Krankheitstage war der Zustand ein derartig schwerer, daß wir fürchteten, daß es eingehen würde. Da das Versuchstier sehr wenig Kot gelassen hatte, und wir ferner wiederholt bei der Sektion der bei unseren Versuchen verstorbenen Tauben einen auffallend stark gefüllten Darm beobachtet hatten, und wir endlich den Eindruck erhielten, als wenn der Oryzanineingabe eine kräftige Darmentleerung folgte, so beschlossen wir, dem Versuchstier zunächst ein Abführmittel zu geben. Leider hatten wir kein anorganisches Präparat zur Hand — Zeit war keine mehr zu verlieren — und so gaben wir denn 40 g Ricinusöl. Es erfolgte eine gewaltige Entleerung eines dünnen Stuhles. Die Lähmungserscheinungen waren am nächsten Tage noch vorhanden, doch machte das Tier schon einen ganz munteren Eindruck. Am 3. Tage nach der Verabreichung des Ricinusöles litt das Tier noch an Durchfall. Die Lähmungserscheinungen waren fast ganz zurückgegangen. Das Versuchstier hatte sich wieder vollkommen erholt und blieb bis zum 64. Versuchstage trotz gleichbleibender Kost völlig gesund. Am 65. Versuchstage trat ganz plötzlich Lähmung der beiden hinteren Extremitäten auf. Das Tier zeigte ein Exanthem. Die Innenseite der Beine und der Bauch sind mit blauroten Flecken übersät. Wir warteten zunächst einen Tag ab und gaben dann 20 g Magnesiumsulfat. Es trat etwas Diarrhöe auf. Am 68. Versuchstage gaben wir nochmals Magnesiumsulfat und, da ein Erfolg nicht eintrat, am 73. Tage 50 ccm Ricinusöl. Die Lähmungserscheinungen gingen etwas zurück. Das Versuchstier fraß wenig. Es nahm gierig Wasser auf und lebte am 7. Mai noch.

Schwein Droll.

Tag	Datum 1913	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1.	11. II.	19600	500 g gekochten japan. Reis, 2 l Wasser	
2.	12. II.	19000	desgl.	
3.	13. II.	19000	desgl.	Wenig Kot.
4.	14. II.	19000	desgl.	desgl.
5.	15. II.	18900	desgl.	desgl.
6.	16. II.	18900	desgl.	desgl.
7.	17. II.	18850	desgl.	Keinen Kot.
8.	18. II.	19000	desgl.	desgl.
9.	19. II.	19100	desgl.	Wenig Kot.
10.	20. II.	19300	desgl.	Keinen Kot.
11.	21. II.	19300	desgl.	desgl.
12.	22. II.	19100	desgl.	Keinen Kot, unsicherer Gang, liegt apathisch im Käfig.

Tag	Datum 1918	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
13.	23. II.	19500	500 g gekochten japan. Reis, 2 l Wasser	Keinen Kot, kann nicht mehr auf den Beinen stehen, fällt b. dem Versuch sich aufzurichten um.
14.	24. II.	20300	Hunger, 40 g Ricinusöl	Keinen Kot, macht einen schwer kranken, fast moribunden Eindruck. Völlige Lähmung d. Extremitäten.
15.	25. II.	19850	500 g japan. Reis, 2 l Wasser	Reichl. dünnen Kot, Lähmungen bestehen fort, doch macht das Tier im allgemeinen einen günstigeren Eindruck.
16.	26. II.	19850	desgl.	Immer noch Durchfall, allgemeine Besserung. Lähmungserscheinungen zurückgegangen. Appetit gut.
17.	27. II.	19500	desgl.	Kot noch etwas dünn, fortschreitende Besserung.
18.	28. II.	19500	desgl.	Keinen Kot. Tier läuft völlig munter im Käfig umher.
19.	1. III.	19700	desgl.	Keinen Kot, völlig gesund.
20.	2. III.	20200	desgl.	Keinen Kot.
21.	3. III.	20400	desgl.	desgl.
22.	4. III.	20200	desgl.	Etwas Kot.
23.	5. III.	20100	desgl.	Keinen Kot.
24.	6. III.	20100	desgl.	desgl.
25.	7. III.	20400	desgl.	desgl.
26.	8. III.	20200	desgl.	Wenig Kot.
27.	9. III.	20600	desgl.	Keinen Kot.
28.	10. III.	20500	desgl.	desgl.
29.	11. III.	20000	desgl.	Wenig Kot.
30.	12. III.	19800	desgl.	Keinen Kot.
31.	13. III.	19500	desgl.	Wenig Kot.
32.	14. III.	20000	desgl.	Keinen Kot.
33.	15. III.	20400	desgl.	desgl.
34.	16. III.	20800	desgl.	desgl.
35.	17. III.	20700	desgl.	desgl.
36.	18. III.	20400	desgl.	Wenig Kot.
37.	19. III.	20500	desgl.	Keinen Kot.
38.	20. III.	20600	desgl.	desgl.
39.	21. III.	20800	desgl.	desgl.
40.	22. III.	20700	desgl.	desgl.
41.	23. III.	21000	desgl.	Wenig Kot.
42.	24. III.	21350	desgl.	desgl.

Tag	Datum 1913	Körpergewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
43.	25. III.	21200	500 g japan. Reis, 2 l Wasser	Keinen Kot.
44.	26. III.	21200	desgl.	
45.	27. III.	21400	desgl.	
46.	28. III.	21500	desgl.	
47.	29. III.	21150	desgl.	
48.	30. III.	20950	desgl.	
49.	31. III.	21200	desgl.	
50.	1. IV.	21400	desgl.	
51.	2. IV.	21800	desgl.	
52.	3. IV.	22300	desgl.	
53.	4. IV.	22500	desgl.	
54.	5. IV.	22200	desgl.	
55.	6. IV.	22300	desgl.	
56.	7. IV.	22400	desgl.	
57.	8. IV.	22200	desgl.	
58.	9. IV.	22200	desgl.	
59.	10. IV.	22000	desgl.	
60.	11. IV.	22200	desgl.	
61.	12. IV.	22300	desgl.	
62.	13. IV.	22400	desgl.	
63.	14. IV.	22600	desgl.	
64.	15. IV.	22500	desgl.	
65.	16. IV.	22200	desgl. + 20 g Magnesiumsulfat	Lähmung der hinteren Extremitäten.
66.	17. IV.	21300	500 g gekochten japan. Reis, 2 l Wasser	Exanthem.
67.	18. IV.	21100	desgl.	
68.	19. IV.	20700	desgl. + 20 g Magnesiumsulfat	Etwas Durchfall.
69.	20. IV.	20000	500 g gekochten japan. Reis, 2 l Wasser	Lähmg. dauert an. Allgemeinbefind. etw. bess.
70.	21. IV.	19800	desgl.	desgl.
71.	22. IV.	19500	desgl.	desgl.
72.	23. IV.	19400	desgl.	desgl.
73.	24. IV.	19000	desgl. + 50 ccm Ricinusöl	Etwas Durchfall.
74.	25. IV.	18500	Wenig Nahrung aufgenommen	Lähmung nicht gebessert.
75.	26. IV.	18500	desgl.	desgl.

Am 7. Mai noch am Leben.

Die Ergebnisse der Versuche mit geschältem Reis an Kaninchen, Tauben und am Schwein sind die folgenden:

Die Taube zeigt mit großer Regelmäßigkeit nach Verfütterung von ungekochtem, geschältem Reis nach etwa 3 Wochen Krankheitserscheinungen. Wir befinden uns mit dieser Feststellung in Übereinstimmung mit früheren Autoren.



Wir wollen gleich an dieser Stelle kurz die Frage streifen, ob der Symptomenkomplex, der nach Reisfütterung auftritt, immer der gleiche ist. Nach unseren Beobachtungen ist dies sicherlich nicht der Fall. Bald zeigt sich das Krankwerden dadurch an, daß die Tiere apathisch werden. Man beobachtet eine gewisse Schwäche in den Beinen und eine leichte Ermüdbarkeit. In späteren Stadien finden sich zunehmende ataktische Erscheinungen, ferner überstürzen sich die Tiere, und schließlich beobachtet man auch noch eigenartige Zitterbewegungen des Kopfes und Atemnot. In anderen Fällen drängen sich diese Symptome auf einen ganz kurzen Zeitraum zusammen und in wieder anderen sieht man die Tiere ohne jedwede vorherige Anzeichen einer Erkrankung ganz plötzlich kollabieren.

Mit welchem Rechte man den Symptomenkomplex, der im Gefolge von Verfütterung geschälten Reises auftritt, mit denen der Beri-Beri des Menschen in Analogie stellt, wagen wir nicht zu entscheiden. Die Beri-Beri ist in erster Linie charakterisiert als eine Polyneuritis. Erst, wenn eingehende pathologisch-anatomische Untersuchungen das Bestehen einer Polyneuritis bei den erkrankten Tauben erwiesen haben, wird man von einer Beri-Beri der Tauben sprechen dürfen. Auffallend ist auf alle Fälle das wiederholt ganz einwandfrei beobachtete rasche Zurückgehen der schwersten Symptome nach Verfütterung von Oryzanin resp. Vitaminen. Es erscheint uns mehr als fraglich, ob die Symptome einer bestehenden Polyneuritis so rasch verschwinden können. Wir sind überzeugt, daß eine gründliche pathologisch-anatomische Untersuchung die Erklärung der eigenartigen Symptome ganz wesentlich fördern wird.

Es ist auch uns ebenso wie Funk, Suzuki und seinen Mitarbeitern gelungen, in einzelnen Fällen, jedoch nicht immer, die nach Verfütterung von geschältem Reis auftretenden Symptome zu beseitigen. Die Erscheinungen stellten sich aber regelmäßig nach einiger Zeit wieder ein.

Ganz analoge Erscheinungen, wie bei den Tauben, haben wir auch beim Schwein beobachtet. Eingabe von Ricinusöl beseitigte bei der ersten Attacke die schwersten Symptome. Nach langer Pause traten wieder Lähmungserscheinungen auf.

Bei Kaninchen konnten wir bis jetzt mit geschältem Reis keine Krankheitserscheinungen beobachten. Freilich haben wir nur Versuche mit gekochtem Reis ausgeführt. Auch Tauben scheinen den gekochten Reis viel besser zu vertragen als das ungekochte Korn.

Weder mit Allantoin, noch mit Phytin, noch mit glutaminsaurem Eisen, noch mit Milchzucker konnten wir den Ausbruch der Krankheitserscheinungen verhindern. Allan-



toin, Cholin, Adrenalin und Kochsalzlösung vermochten die ausgebrochenen Erscheinungen nicht aufzuheben. Die Zahl der ausgeführten Versuche ist noch zu gering, um in dieser Beziehung bestimmte Schlüsse zu gestatten.

Wir wollen nun an Hand der vorliegenden Ergebnisse versuchen, die Frage zu entscheiden, ob Verbindungen bekannt sind, die in den als unentbehrlich erkannten Nahrungsstoffen und unter ihren Bausteinen und Abbaustufen nicht enthalten sind und deren Fehlen schwere Schädigungen im tierischen Organismus bewirkt, ja selbst den Tod im Gefolge hat.

Die Mitteilungen von C. Funk, Suzuki und seinen Mitarbeitern erwecken den Eindruck, als ob ein lebenswichtiger, bis jetzt uns vollständig entgangener Stoff oder eine Stoffgruppe entdeckt worden sei. Es eröffnen sich die weitesten Perspektiven auf dem gesamten Gebiete der Physiologie und der Pathologie des Stoffwechsels.

Wir wollen uns zunächst die Frage vorlegen, ob Beweise dafür vorliegen, daß die gesamte Tierwelt, speziell die Säugetiere und der Mensch, von der Anwesenheit derartiger Stoffe abhängig ist. Bis jetzt ist nur gezeigt worden, daß Tauben erkranken, wenn sie ausschließlich mit geschältem Reis gefüttert werden. Eijkmann und Suzuki haben das gleiche bei Hühnern beobachtet. Suzuki und seine Mitarbeiter wollen bei Mäusen analoge Krankheitserscheinungen mit geschältem Reis hervorgerufen haben. Endlich soll der Mensch bei vorwiegender oder ausschließlicher Ernährung mit geschältem Reis an Beri-Beri erkranken.

Selbstverständlich ließe sich aus diesen Beobachtungen allein die Existenz lebenswichtiger, bislang unbekannter Verbindungen nicht ableiten. Erst die von Funk, Suzuki und seinen Mitarbeitern gemachte Feststellung, daß man mit einem bestimmten Stoff, der auf bestimmte Art Nahrungsmitteln entzogen worden ist, die der Reisfütterung folgenden Symptome oft beseitigen kann, hat zu der Vorstellung geführt, daß dem geschälten Reis eine lebenswichtige Substanz fehlt.

Man wird sich nicht leicht dazu entschließen können, anzunehmen, daß dem tierischen Organismus außer den bekannten Nahrungsstoffen noch Stoffe zugeführt werden müssen, die in Spuren ganz außerordentliche Wirkungen zu entfalten vermögen. Die fortschreitende Erkenntnis der Leistungen des tierischen Organismus hat ergeben, daß er viel umfassendere Synthesen ausführen kann, als man früher annahm. Nun scheint sich herauszustellen, daß das „lebenswichtige“ Prinzip ein ganz einfach gebauter Körper ist. Sollte dieser wirklich nicht von der tierischen Zelle aus irgendeinem Baustein der Nahrungsstoffe gebildet werden können? Sollten nicht vielleicht dem geschälten Reis Stoffe



bekannter Art fehlen, die als Vorstufe zur Bildung jener Stoffe dienen können, denen jetzt eine so große Bedeutung im Haushalte des tierischen Organismus zugeschrieben wird?

Wir müssen gestehen, daß die bisher vorliegenden Beobachtungen nicht ausreichen, um jetzt schon für die Physiologie und Pathologie so weittragende Schlußfolgerungen zu ziehen, wie Funk, Suzuki und seine Mitarbeiter es getan haben. Man wird an Hand umfassender Versuche in aller Ruhe die von uns im Titel dieser Arbeit erwähnte Fragestellung prüfen müssen. Vor allem wird man alle sonstigen Erklärungsmöglichkeiten der Wirkung des geschälten Reises einerseits und des Oryzanins resp. Vitamins andererseits ausschließen müssen.

Es seien einige davon hier kurz diskutiert:

1. Es wäre denkbar, daß dem geschälten Reis irgendein Baustein der schon bekannten Nahrungsstoffe fehlt oder in zu geringer Menge vorhanden ist. Wir denken hauptsächlich an die Bausteine der Proteine, der Phosphatide und der Nucleinsäuren. Es sei an die oben erwähnte Unentbehrlichkeit des Tryptophans erinnert. Die Fähigkeit der tierischen Zelle Synthesen auszuführen, ist von Tierart zu Tierart ganz verschieden. Man könnte so erklären, weshalb die eine Tierart mit geschältem Reis ganz gut auskommt, während eine andere Spezies bald Ausfallserscheinungen zeigt. Leider ist der geschälte Reis bis jetzt, besonders was die Proteine anbetrifft, nur mangelhaft untersucht. Die vorliegende vergleichende Hydrolyse von Eiweiß aus entkleitem Reis und der Kleie[1]) selbst ist zu lückenhaft, um daraus irgendwelche Schlüsse ziehen zu können.

2. Die Nahrungsstoffe unterliegen im Magen-Darmkanal einem weitgehenden Abbau. Ein Teil der Abbaustufen wird von Bakterien umgewandelt. Es können dabei Stoffe entstehen, die für den Organismus schädlich sind. Die Bakterien können besonders dann eine ausgiebige Wirkung entfalten, wenn der Darminhalt stagniert. Enterogene Intoxikationen aller Art sind schon seit langem bekannt. v. Noorden[2]) hat kürzlich wieder auf eine durch enterogene Intoxikation bedingte Neuritis hingewiesen. Wir halten es nicht für ausgeschlossen, daß vor allem den beim Schwein beobachteten Symptomen enterogen gebildete Giftstoffe zugrunde liegen. Wir kommen zu dieser Anschauung, weil das Schwein nach erfolgter gründlicher Darmentleerung sich rasch und vollständig erholte, und weil ferner die zugrunde gegangenen Tauben sehr häufig einen prallgefüllten Darm aufwiesen. Diese letztere Beobachtung ist deshalb noch beachtenswert, weil sie zeigt, daß die Körpergewichtsbestimmungen bei solchen Versuchen nur eine geringe

[1]) Suzuki, K. Yoshimura und S. Fugi, Über die Eiweißstoffe aus Reissamen. Journ. of the College of Agriculture, Tokyo Imperial University, Vol. I Nr. 1.

[2]) Carl v. Noorden, Über enterogene Intoxikationen, besonders über enterotoxische Polyneuritis. Berl. klin. Woch. 50, S. 1, 1913.



Bedeutung haben. Es können Kotanhäufungen erhebliche Gewichtszunahmen vortäuschen. Tauben, die Oryzanin enthalten hatten, zeigten meist ausgiebige Darmentleerung. Es wird von Interesse sein, experimentell zu prüfen, ob die sog. Vitamine resp. Oryzanine die *Darmperistalik* beeinflussen. Ferner muß festgestellt werden, ob die *Nierensekretion* beeinflußt wird. Es ist in dieser Hinsicht vielleicht nicht ohne Bedeutung, daß die Vitamine Beziehungen zu Purin- resp. Pyrimidinbasen haben sollen, — also zu einer Gruppe von Verbindungen, von denen mehrere Vertreter *diuretisch* wirken. Schließlich muß noch geprüft werden, ob der Darminhalt erkrankter Tiere toxisch wirkende Substanzen besonderer Art enthält. Alle diese Fragen sind experimentell angreifbar. Der eine von uns (A.) hat bereits mit Versuchen dieser Art begonnen.

3. Man könnte auch daran denken, daß im geschälten Reis an und für sich Giftstoffe enthalten sind. Diese Frage ist beim Suchen nach der Ursache der Beri-Beri[1]) oft genug erörtert worden, so daß wir diese Möglichkeit nur streifen wollen.

4. Die tierische Zelle braucht beständig Energie für ihre Leistungen und ferner Bausteine zum Aufbau ihres Zelleibes. Ferner muß sie Stoffe besonderer Struktur bereiten, seien es nun Fermente oder sogenannte innere Sekrete usw. Zu deren Bildung sind ganz bestimmte Baumateralien erforderlich. Fehlen diese, was schon in Punkt 1 erörtert wurde, so kann ein bestimmter Stoff, der im Zellhaushalt eine bestimmte Rolle spielt, nicht gebildet werden. Es fallen bestimmte Organfunktionen aus. Eine Störung zieht eine andere nach sich. Es ist schließlich außerordentlich schwer, ja oft ganz unmöglich, zu entscheiden, welches Organ primär, und welches erst sekundär geschädigt worden ist.

In diesem Zusammenhange sei auch darauf hingewiesen, daß immer wieder betont worden ist, daß im tierischen Organismus anorganische Elemente, wie z. B. Fluor, Jod, Mangan (*Bertrand*) usw. in geringsten Mengen vorkommen, und deshalb zum Teil wenig beachtet worden sind. Sie sollen für bestimmte Zellfunktionen unentbehrlich sein. Man müßte den geschälten und nicht geschälten Reis einmal auf das Vorhandensein resp. das Fehlen derartiger Elemente prüfen.

Ein Beispiel möge zeigen, wie leicht die Schädigung einer Zellgruppe unter Umständen einen unentbehrlichen Nahrungsstoff vortäuschen könnte. Stellen wir uns vor, daß irgendein Giftstoff die Schilddrüse außer Funktion setzt, dann können wir die bekannten Ausfallserscheinungen bekämpfen, indem wir Stoffe aus der Schilddrüse verfüttern. Würden wir nun ein Produkt verabreichen, das den erwähnten Giftstoff erzeugt, und dann mit Schilddrüsensubstanz oder daraus extrahierten Stoffen eine günstige Wirkung erhalten, dann würden wir zunächst schließen, daß wir einen lebenswichtigen Stoff zugeführt haben, der in dem ver-

[1]) Vgl. Bätz und *Kinuosuke Miura* l. c. C. *Schilling* l. c.



fütterten Produkte fehlt und den der betreffende Organismus nicht bilden kann. Dieses Beispiel ergibt noch eine zweite Möglichkeit der Wirkung eines anscheinend lebenswichtigen Stoffes. Man könnte nämlich sich auch vorstellen, daß ein Produkt verfüttert wird, das einen solchen Giftstoff abfängt und unschädlich macht. Die Schilddrüse würde in unserem Beispiel die bisher lahm gelegten Funktionen wieder aufnehmen, weil der sie schädigende Stoff von ihr fern gehalten wird. Auch in diesem Falle würden wir zunächst den Eindruck erhalten, als hätte ein lebenswichtiger Stoff gefehlt, der in der normalen Nahrung enthalten sein muß, soll der Organismus seine Funktionen ungehemmt durchführen können.

Unter den von uns durchgeführten Versuchen erscheinen uns besonders 2 Gruppen für die Annahme resp. Ablehnung eines bisher unbekannten lebenswichtigen Körpers als Ursache der nach Fütterung mit geschältem Reis auftretenden Erscheinungen von besonderer Bedeutung zu sein.

1. Der gekochte Reis wird besser vertragen als der nicht gekochte. Es ist wohl möglich, daß der Reis in ersterer Form leichter verdaut wird und weniger leicht zu Verstopfung führt. Es wäre auch denkbar, daß ein giftig wirkender Stoff ganz oder zum Teil je nach Dauer des Kochens vernichtet wird.

2. Die Wirkung des geschälten Reises stellt sich im allgemeinen etwa nach 3 Wochen ein. Dieser Zeitraum wird auch dann innegehalten, wenn man die Tauben vor der Fütterung mehrere Tage hungern läßt. Derartige Versuchstiere entbehren den angeblich lebenswichtigen Stoff um die Zeit der Hungerperiode länger als diejenigen Tiere, die bis zum Beginn der Reisfütterung normale Nahrung aufgenommen haben. Es wäre sehr gesucht, wenn man annehmen wollte, daß die lebenswichtigen Stoffe während der Hungerperiode gespart werden und erst während der Reisfütterung zum Verbrauch kommen. Absolut unmöglich ist ein derartiges Verhalten freilich nicht, doch liegen zurzeit keine Analogien dafür vor. Es spricht das Verhalten der Hungertiere vielmehr dafür, daß die Verfütterung des geschälten Reises zu einer Giftwirkung führt, und zwar scheint eine Verbindung vorzuliegen, die spezifisch auf das Nervengewebe eingestellt ist. Ob nun diese Substanz im geschälten Reis vorgebildet ist oder erst im Darmkanal oder den Geweben entsteht, ist zurzeit noch nicht festgestellt. Die Reiskleie enthält vielleicht Produkte, die die Bildung des giftigen Stoffes verhindern oder deren Wirkung aufheben.

Wir kommen zu dem Schlusse, daß zurzeit kein zwingender Beweis für die Annahme bisher gänzlich unbekannter, lebenswichtiger Substanzen von ganz allgemeiner Bedeutung vorliegt. Weitere Untersuchungen müssen die Bedeutung des Oryzanins (Suzuki und Mitarbeiter) und des Vitamins (Funk) erst klarstellen.



Das isolierte Kaninchenohr als überlebendes Gefäßpräparat (nach Krawkow-Bissemski)[1], zur Prüfung von Gefäßmitteln, speziell Adrenalin und Hypophysin.

Von

Wilhelm Rischbieter (Dessau).

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.)

Mit 11 Textfiguren.

(*Eingegangen am 4. April 1913.*)

Nachdem Bissemski in seiner Arbeit „Zur Untersuchungsmethodik der gefäßkontrahierenden und gefäßerweiternden Substanzen" die Methode der Durchspülung des isolierten Kaninchenohres beschrieben und empfohlen hatte und gleichzeitig als Beispiel die Wirkung von einigen gefäßverengernden und gefäßerweiternden Substanzen nachwies, schien es aus manchen Gründen von Interesse, die Brauchbarkeit dieser Methode nachzuprüfen, schon, um über die Übertragbarkeit der Resultate der bisher so viel verwandten Durchströmung von Kaltblüterorganen auf Säugetierverhältnisse orientiert zu sein.

Bekanntlich ist das allgemeine Prinzip der Gefäßpräparate das, eine Kanüle in die Hauptarterie eines Gefäßgebietes einzuführen, durch diese die zu prüfenden Substanzen einfließen zu lassen und aus dem Zu- oder Abnehmen der Zahl der Tropfen, die aus der Hauptvene abfließen, einen Schluß auf die Wirksamkeit der durchspülenden Substanz zu ziehen. Die Vorzüge des von Bissemski empfohlenen Kaninchenohrs sind vor allem die Möglichkeit, auf einfache Weise ein Gefäßpräparat vom Warmblüter zu bekommen, welches einer einfachen Apparatur bedarf, relativ lange Zeit in seiner Empfindlichkeit konstant ist und, obwohl es vom Warmblüter stammt, doch bei Zimmertemperatur benutzt werden kann.

Ich gebe nun eine kurze Darstellung der Methodik, sowie sie Bissemski in seiner schon früher zitierten Arbeit angibt:

Die Ohren wurden von Kaninchen genommen, die durch Verbluten getötet waren. Man führt dann einen Hautschnitt durch die Rinne zwischen zwei knorpligen Vorsprüngen an der hinteren Ohrbasis, sucht die Arteria auricularis posterior, die

[1]) Bissemski, Zur Untersuchungsmethodik der gefäßkontrahierenden und gefäßerweiternden Substanzen. Wratsch 1912, Nr. 8.



medial vom Nervus auricularis major liegt, präpariert dieselbe 1 cm weit frei, führt in ihr Lumen eine Glaskanüle ein und schneidet nun das Ohr an der Basis ab. Alsdann durchspült man das Ohr mit Hilfe einer Spritze mit Ringerlösung so lange, bis der Strahl, der aus der Vene ausfließt, klar ist. Dann befestigt man das Ohr auf einer 5eckigen Glasplatte und verbindet die Kanüle mit einer Bürette, die Lockesche Flüssigkeit unter einem Druck von 30—40 cm in die Ohrgefäße fließen läßt. Die aus der Vene tretende Flüssigkeit sammelt sich an der untersten Ecke der Glasplatte und tropft von da ab. Außerdem beschreibt Bissemski noch einen Apparat, der nach Angabe von Professor Krawkow hergestellt wurde, welcher es ermöglicht, das Ohr während des Versuches auf eine beliebige Temperatur zu bringen.

Ich habe nun diese Methode nachgeprüft, und obwohl ich nichts prinzipiell Neues zu den Resultaten Bissemskis hinzuzufügen habe, bin ich im Laufe meiner Untersuchung aus mancherlei Gründen vielfach von der Präparationsmethode Bissemskis abgewichen; ich gebe daher in dem Folgenden meine Resultate mit einer ausführlichen Schilderung der Methodik. Es scheint mir dies um so berechtigter, als das Krawkow-Bissemskische Präparat eine wertvolle Bereicherung unserer technischen Hilfsmittel ist und die bisherige Literatur darüber allein in russischer Sprache vorliegt.

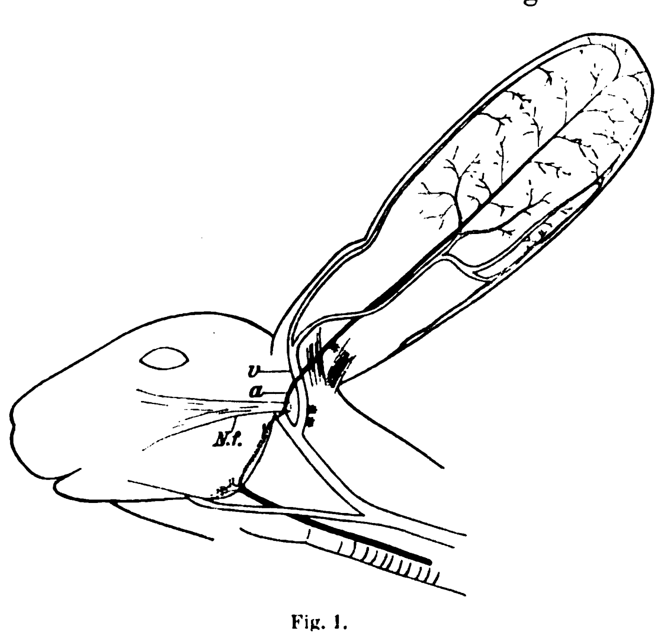


Fig. 1.

Fig. 1. Kaninchenkopf von links gesehen, das linke Ohr ist um 90° gedreht, so daß sein hinterer Rand nach vorn kommt und die gefäßtragende Innenseite sichtbar wird (halbschemattisch nach einem Injektionspräparat gezeichnet). v = Vena auricularis posterior. a = Arteria auricularis posterior. N. f. = Nervus facialis.

Die Topographie der Gefäße des Kaninchenohrs und der Gegend der Basis des Ohres zeigt Fig. 1 halbschematisch. Die Gefäße verlaufen auf der Innenseite des Ohres, die Art. aur. post. kommt unter dem Nervus facialis hervor, liegt zunächst etwas mehr in der Tiefe, bis sie mit seinem Venenast gemeinsam distalwärts zieht. Die Vena auricularis posterior liegt oberflächlich im Unterhautzellgewebe. Der Nervus auricularis major, der in Fig. 1 nicht abgebildet ist, verläuft ebenfalls ziemlich oberflächlich und zwar an der Ohrbasis in unmittelbarer Nachbarschaft der Vena aur. post., um sich auf dem Ohr selbst dem Verlaufe der Arteria auricularis anzuschließen.



Die Herstellung des Präparates wurde auf folgende Weise vorgenommen. Ein großohriges Kaninchen wurde, nachdem es eine halbe Stunde zuvor 2,5 g Urethan subcutan bekommen hatte, mit Äther narkotisiert und nach oberflächlicher Entfernung der Haare an der Ohrbasis die Haut durch eine Schnitt von der Ohrbasis in der Richtung des leicht zu fühlenden aufsteigenden Kieferastes durchtrennt. Man sieht alsdann sofort im Unterhautzellgewebe die Vena auricularis posterior, die sich auf dem Ohr selbst in mehrere Äste teilt (vgl. Fig. 1). Es gilt nun, ein genügend großes Stück der ungeteilten Vene mitsamt dem Ohre zu exstirpieren. Zur späteren Präparation der Vene ist es vorteilhaft, daß dieselbe gut mit Blut gefüllt ist, um das Einführen der Venenkanüle zu erleichtern. Zu diesem Zweck wird die Vene möglichst weit zentralwärts doppelt unterbunden (s. Fig. 1, die Stelle ist durch zwei Sterne bezeichnet) und zwischen den beiden Unterbindungen durchtrennt. Nachdem man nun eine Arterienklemme bereit gelegt hat, trennt man das Ohr an seiner Basis ab, derart, daß ein Bindegewebsstreifen mit der Vena aur. post. am Ohr bleibt. Es spritzt dann die Art. aur. post., die man mit der Klemme faßt und unterbindet. Alsdann wird die Haut mit Klammern geschlossen. Das Kaninchen übersteht diesen Eingriff sehr gut und man kann es aufbewahren, bis man das andere Ohr braucht.

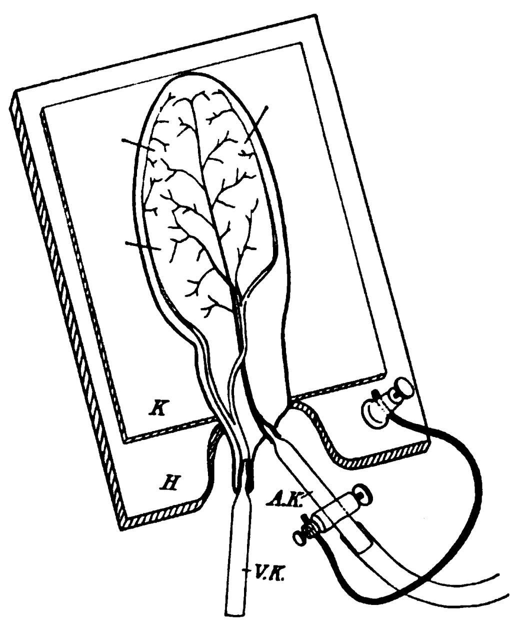


Fig. 2. H = Holzbrett. K = Korkauflage. VK = Venenkanüle. AK = Arterienkanüle.

Zur Präparation des Ohres selbst verwende ich das in Fig. 2 abgebildete Brettchen. Um der später einzubindenden Arterienkanüle einen genügenden Halt zu geben, stecke ich in eine Klemme, die vierkantig in das Brett eingesetzt ist, einen dicken, ca. 15 cm langen, gut ausgeglühten weichen Kupferdraht, der sich leicht biegen läßt und an dessen Ende sich eine doppelt durchbohrte Messingklemme befindet, deren eine Durchbohrung den Kupferdraht aufnimmt, die andere aber so weit ist, daß sie eine an der Spitze fein ausgezogene Glaskanüle fassen kann.

Man befestigt nun mit ein paar Stecknadeln das Ohr auf dem Korkteil des Brettchens und präpariert zunächst mit Schere und Pinzette das noch am Ohr hängende Stück der Vena auricularis posterior und



legt einen Unterbindungsfaden unter dieselbe, damit später das Einbinden der Kanüle schnell vonstatten geht.

Alsdann sucht man die Arterie da auf, wo sie unter einem Ohrmuskel hervorkommt, um nach einer kurzen Strecke, die sie frei im Bindegewebe verläuft, gemeinsam mit einer größeren Vene distalwärts zu ziehen, wobei dann die Arterie die Vene kreuzt. (Vgl. Fig. 1. Die Unterbindungsstelle ist mit einem Stern bezeichnet). Man erkennt die Arterie leicht an dem dünnen Faden Blut, den sie meist enthält und an der dicken Wandung. Bei größeren Ohren hat sie die Stärke einer dicken Stecknadel. Da bei dieser Größe das Einbinden einer Glaskanüle leicht, bei kleinen Ohren jedoch recht schwierig ist, so empfehle ich, nur große Ohren für die Untersuchung zu verwenden, die außerdem den Vorteil eines ausgedehnteren Gefäßnetzes besitzen.

Nachdem also die Arterie an der in Fig. 1 bezeichneten Stelle 1 cm weit freipräpariert ist, wird durch einen kleinen Schnitt in dieselbe eine Kanüle eingebunden, die ich aus Glas herstellte. Es dürften indessen abgeschliffene Pravaz-Kanülen aus Metall manchen Vorteil bieten. Es ist vorteilhaft, wenn die Arterie noch etwas Blut enthält, weil man dann das angeschnittene Lumen besser sieht.

Die Arterienkanüle wird nun in die Klemme hineingeschoben und dort festgeschraubt. Wegen der Empfindlichkeit und Dünne der Arterie ist es gut, wenn die Kanüle in einer bestimmten Lage festgehalten wird, zumal da die Injektionen durch den an der Kanüle sitzenden Schlauch in dieselbe hinein gemacht werden und die Kanüle dabei ihre Lage nicht verändern darf. Selbstverständlich wird die Kanüle vorher mit Ringerlösung gefüllt, wobei man sich von ihrer Durchgängigkeit überzeugt.

Ist man soweit, so wird eine möglichst weite, ebenfalls mit Ringerlösung gefüllte Kanüle in die vorher präparierte Vene eingebunden und nun unter Vermeidung von Luftblasen die Arterienkanüle mit einer Mariotteschen Flasche verbunden. Dies muß schnell geschehen, um eine Gerinnung des Blutes in der Venenkanüle zu verhüten. Es tropft alsdann sofort aus der herabhängenden Venenkanüle das sich in den Gefäßen befindende Blut und nach kurzer Zeit tropft reine Ringerlösung ab. Es empfiehlt sich noch, das an der Arterienkanüle sitzende Schlauchende mit einer Klemme vom Stativ aus zu fixieren, um bei den Injektionen jede Lagenveränderung der Kanüle zu vermeiden.

Wie aus den eben Gesagten hervorgeht, unterscheidet sich meine Art der Präparation von der Bissemskis hauptsächlich dadurch, daß außer der Arterienkanüle noch eine Venenkanüle eingebunden wird, am Tiere selbst nur die Vena auricularis posterior, welche sehr leicht zu finden ist, und die Arteria auric. poster. erst am abgeschnittenen Ohr an leicht auffindbarer Stelle aufgesucht wird. Dadurch wird ver-



mieden, daß bei längerem Gebrauch ein oder die andere Venenöffnung zutrocknet oder durch das umliegende quellende Gewebe verschlossen wird, und sich die Tropfenzahl im Laufe des Versuches ändert. Zudem übt die herabhängende Venenkanüle eine saugende Wirkung auf das Gefäßsystem aus.

Die Tropfenzahl ist abhängig von der Weite der Gefäße und dem Druck, unter dem die Ringerlösung einströmt. Die Weite der Gefäße aber wird wesentlich mitbedingt durch die Temperatur der umgebenden Luft und der Ringerlösung. Wie schon erwähnt, sind sämtliche Versuche bei Zimmertemperatur angestellt worden. Die geringen Tagesschwankungen derselben verändern die Tropfenzahl nur unwesentlich. Sollten jedoch größere Schwankungen vorkommen, so läßt sich durch Veränderung des Druckes leicht eine bestimmte Tropfenzahl einhalten. Den Druck der Ringerlösung, gerechnet von der Einbindungsstelle der Arterienkanüle bis zum wirksamen Druckniveau der Mariotteschen Flasche, habe ich nach Bedarf zwischen 30 und 40 cm variiert.

Da die Arterienkanüle sehr fein ausgezogen werden muß, so verstopft sie sich leicht mit kleinen Partikeln, die aus alten Ringerlösungen manchmal ausfallen oder sich von den Schläuchen loslösen. Man achte daher darauf, daß die Ringerlösung völlig klar ist. Ob eine Verstopfung der Kanüle oder eine Kontraktion der Gefäße vorliegt, unterscheidet man leicht in dem bei Erhöhung des Druckes durch vorsichtiges Ausquetschen des zuführenden Gummischlauches bei einer Gefäßkontraktion die Tropfenzahl sofort stark zunimmt, bei einer Verstopfung der Kanüle jedoch nur unwesentlich.

Ein Vorzug der Untersuchung am Kaninchenohr ist der, daß bei Verwendung von eben wirksamen Konzentrationen von Gefäßmitteln sich die anfängliche Tropfenzahl oft schon nach 2—3 Minuten von selbst wiederherstellt. Ist dies nicht der Fall, so ist ein Fehler bei der Injektion gemacht worden oder das Ohr ist nahe am Absterben. Ich bemerke daher ausdrücklich, daß für die später angeführten Resultate nur die Versuche benützt wurden, wo das Gefäßlumen sich nach nicht zu langer Zeit von selbst wieder auf den Anfangswert einstellte.

Das Präparat hat einen leicht auffindbaren Nerven, dessen Reizung am ganzen Tier bekanntlich vasodilatatorischen Effekt hat. Reizt man den Nervus aur. major. jedoch am isolierten Ohr mit dem faradischen Strom, so erhält man keine Wirkung, ein Beweis dafür, daß die in ihm enthaltenen Gefäßnerven nicht funktionieren. Ob man aber diese für die pharmakologische Analyse so wertvolle Reizbarkeit unter anderen Bedingungen wie höherer Temperatur erhalten kann, habe ich nicht untersucht. Die nervösen Endorgane sind funktionsfähig, wie ja die Wirksamkeit des Adrenalins zeigt.

Empfindlichkeit und Konstanz des Präparates.

Ein wichtiger Punkt für die Brauchbarkeit dieses Präparates ist der Grad und die Konstanz seiner Empfindlichkeit gegen die jeweils eingebrachten Substanzen:

Wie nicht anders zu erwarten, ist die Empfindlichkeit verschiedener Ohren wechselnd. Jedoch ist der Unterschied nicht sehr groß, und es gelingt bei einiger Übung in kurzer Zeit durch Probeinjektionen, die man in die Arterienkanüle macht, die Konzentration zu ermitteln, die gerade noch eine deutliche Gefäßkontraktion hervorbringt. Bestimmt man auf diese Weise die Empfindlichkeit eines Ohres gegen Adrenalin oder Hypophysin gleich nach seiner Isolierung, und die nächsten Tage ebenfalls, so kann man feststellen, daß die Empfindlich-

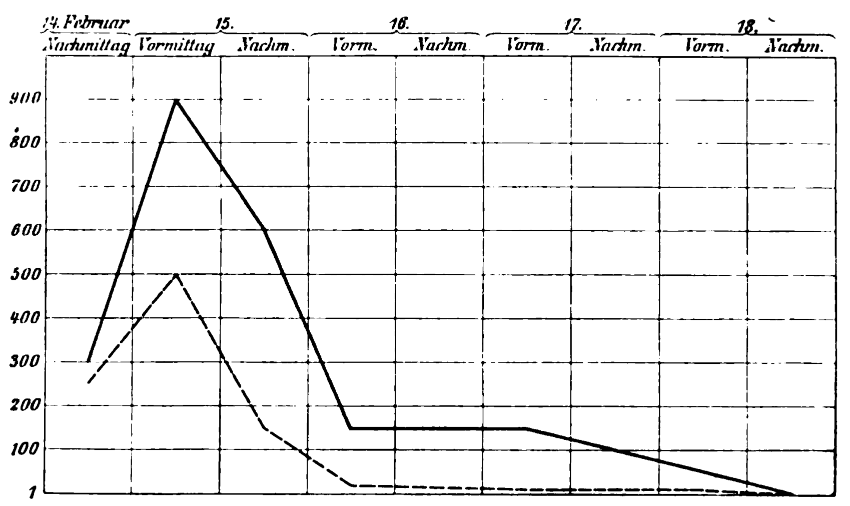


Fig. 3. Empfindlichkeitsschwankungen eines Ohres im Laufe von 5 Tagen.

keit bald nach der Isolierung zunimmt und dann wieder fällt, und zwar vollzieht sich diese Schwankung in der Regel im Laufe des ersten Tages. Am 2. und 3. Tage bleibt die Empfindlichkeit auf einem Durchschnittswert, den man bei allen Ohren annähernd gleich findet. Derselbe schwankt bei den verschiedenen Ohren für Adrenalin zwischen 1 : 5 Mill. bis 1 : 100 Mill., für Hypophysin zwischen 1 : 10000 bis 1 : 150000. Fig. 3 zeigt die Empfindlichkeitsschwankungen eines Ohres bis zum 5. Tage nach seiner Isolierung. Am Abend des 5. Tages sank die Empfindlichkeit sowohl für Adrenalin als auch für Hypophysin schnell auf 0 herab. Die ausgezogene Kurve bezieht sich auf Hypophysin, die gestrichelte auf Adrenalin, und zwar bedeuten die dazu gehörigen Zahlen für Hypophysin 1 : 1000, für Adrenalin 1 : 1 000 000. Das Präparat zeigte also am Nachmittag des ersten Tages für Hypophysin eine Empfindlichkeit von 1 : 300 000, für Adrenalin 1 : 250 Mill. Diese Werte gelten für den Fall, daß in der oben beschriebenen Technik 0,5 ccm



in die Arterienkanüle injiziert werden. Doch sind eben diese Injektionen von 0,5 ccm in die Arterienkanüle sehr praktisch, da die Wirkung kurz nach der Injektion eintritt und, wenn es eine Schwellenwertskonzentration war, schnell vorüber geht.

Die obengenannte Durchschnittsempfindlichkeit eines Ohres hält sich ca. 2—3 Tage, manchmal kürzer, manchmal länger, je nach der Beanspruchung des Präparates und je nach den äußeren Bedingungen, die ein Absterben des Ohres beschleunigen oder verlangsamen. Nach dieser Zeit, in der sich das Ohr am besten für Versuche eignet, sinkt die Empfindlichkeit mehr oder weniger schnell und damit wird das Ohr unbrauchbar. Während der Nacht stellte ich das auf dem Brettchen befestigte Ohr in den Eisschrank, um ein frühes Absterben zu verhindern.

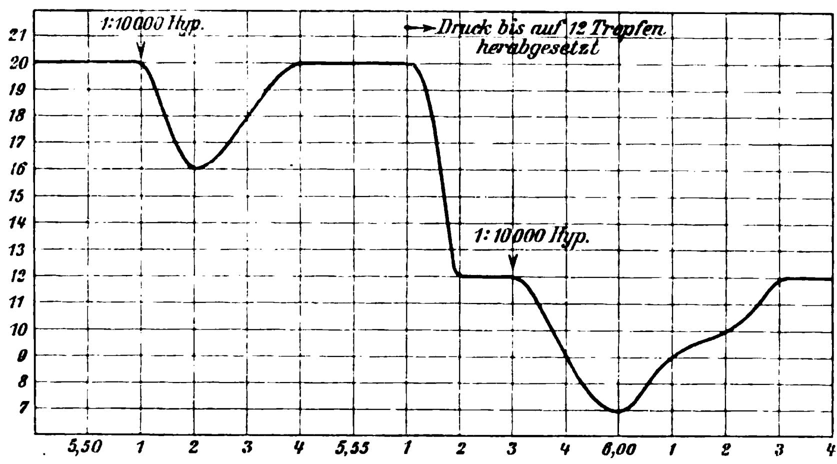


Fig. 4. Gleiche Injektionen bei verschiedenem Druck.

Es zeigte sich nun weiter, daß die Empfindlichkeit eines Ohres gegen Adrenalin und Hypophysin parallel geht, derart, daß, wenn die Empfindlichkeit gegen Adrenalin hoch ist, sie auch für Hypophysin hoch ist und umgekehrt. Auch diese Tatsache wird durch Fig. 3 gut veranschaulicht. Bei einem anderen Ohr betrug die Schwellenwertskonzentration am ersten Tage für Adrenalin 1 : 150 Mill., für Hypophysin 1 : 400 000. Am zweiten Tage für Adrenalin 1 : 20 Mill., für Hypophysin 1 : 150 000. Wenn man daher die Schwellenwertskonzentration für eine der beiden Substanzen bestimmt hat, so kann man mit einiger Erfahrung schon auf die andere schließen. Es ist dies um so angenehmer, da es wichtig ist, nicht zu starke Konzentrationen zu injizieren, die eine langdauernde Gefäßkontraktion bewirken.

Je geringer nun der Druck ist, unter dem die Ringerlösung in das Ohr einströmt, um so feiner spricht selbstverständlich das Präparat auf eingebrachte Substanzen an[1]). Diese Tatsache veranschaulicht Fig. 4,

[1]) Übrigens eine selbstverständliche Konsequenz des Poiseuilleschen Gesetzes.



wo auf der Abszisse die Zeit in Minuten, auf der Ordinate die Tropfenzahl in der betreffenden Minute aufgetragen ist. Man ersieht aus der Kurve, daß 0,5 ccm Hypophysin 1 : 10 000 bei einer Tropfenzahl von 20 pro Minute einen kleineren Ausschlag macht als bei einer Tropfenzahl von 12 pro Minute. Nicht daß etwa bei höherem Druck eine bestimmte Konzentration, die keine Veränderung der Tropfenzahl hervorruft, auf die Gefäßwandung keine Wirkung habe, sondern die Wirkung ist nur nicht stark genug, um den Druck der durchspülenden Flüssigkeit zu überwinden. Man kann daher die Höhe der mit Ringerlösung gefüllten Mariotteschen Flasche verändern, je nachdem man mit stark oder schwach wirkenden Substanzen arbeitet. Es würde sich also empfehlen, bei starken Vergiftungen einen höheren Druck anzuwenden, als bei schwachen. Man wird jedoch gut tun, sich dabei in bestimmten Grenzen zu halten. Denn ist der Druck ein sehr geringer, so wird bei einer Gefäßkontraktion die weitere Durchspülung der Gefäße so gehemmt, daß das Gift nicht schnell genug wieder ausgespült werden kann. Wenn man andererseits

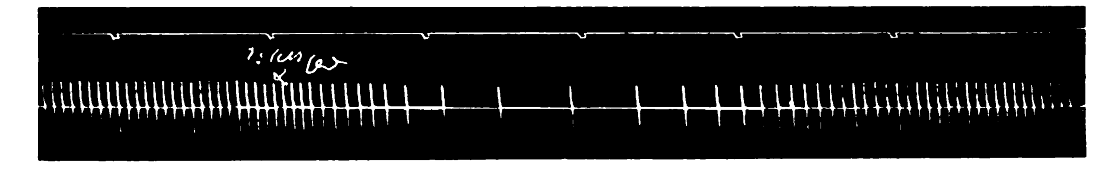


Fig. 5.

den Druck stark erhöht, so können, wie oben erwähnt, die Gefäße nicht mit meßbarem Effekt ansprechen, und es kommt frühzeitig an den unteren Partien des Ohres zu Ödemen, die die Zirkulation erschweren. Man arbeitet nach meiner Erfahrung am besten mit einer mittleren Tropfenzahl von 10—20 pro Minuten, wozu je nach der Weite der Arterienkanüle ein Druck von 30—40 cm genügt.

Wirkung von Adrenalin und Hypophysin.

Die Wirkung des Adrenalins entspricht den am Blutdruckversuch gemachten Erfahrungen (Bissemski). Macht man während Ringer-Durchspülung Injektionen von Schwellenwertskonzentrationen, so tritt die Wirkung rasch ein und geht ebenso rasch vorüber. Die Tropfen wurden vermittelst des von Straub angegebenen Tropfenzählers[1]) durch ein Kymographion registriert und ich gebe in Fig. 5 eine solche Originaltropfenkurve, die die typische Wirkung von 0,5 ccm Adrenalin 1 : 1000000 zeigt, über der Kurve sind Minuten markiert. Es ist nun wichtig, daß gleiche Dosen gleiche Wirkung haben, vorausgesetzt, daß die Konzentrationen nicht zu stark waren. Ein

[1]) Beschrieben bei H. Fühner. Biolog. Giftnachweis 1911.

Beispiel dafür gibt Fig. 6, wo auf der Abszisse die Zeit in Minuten, auf der Ordinate die Tropfen pro Minuten abgetragen wurden. Die Kurve zeigt, daß Injektionen von 0,5 ccm Adrenalin 1 : 5000000 in Abständen von 5 Minuten gleiche Wirkung haben. Diese Tatsache ermöglicht es, von der Wirkung auf die Konzentration zu schließen, zu messen und etwaige Veränderungen der Wirksamkeit einer Sustanz festzustellen.

Durchspült man nun das Ohr mit einer Ringerlösung, in der Adrenalin in eben wirksamer Konzentration enthalten ist, so erhält man wie bei der Dauerinfusion im Blutdruckversuch eine gleichmäßig andauernde Kontraktion der Gefäße. Das rasche Eintreten der Adre-

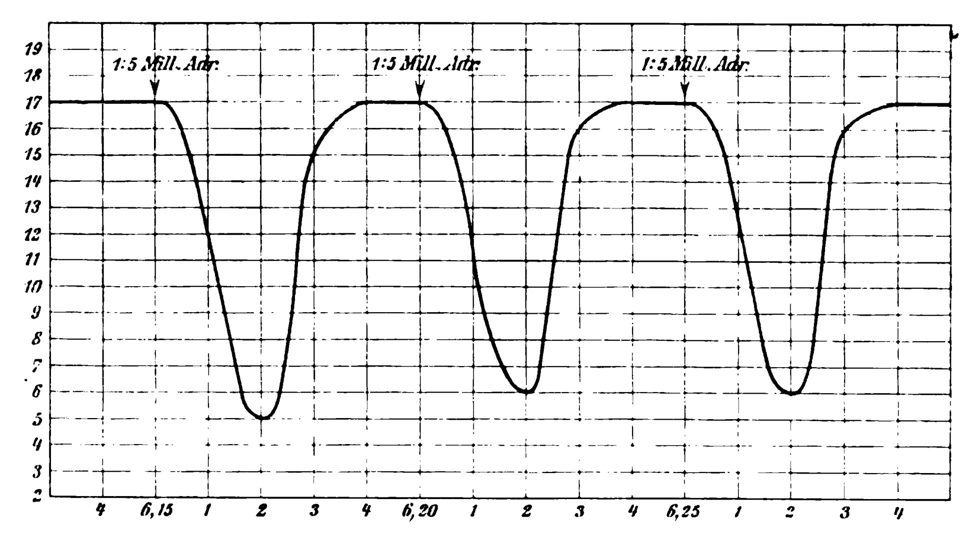


Fig. 6. Injektionen von 0,5 ccm Adrenalin 1:5000000 in Abständen von 5 Minuten.

nalinwirkung bei der Injektion und das ebenso rasche Aufhören derselben gibt eine für das Adrenalin typische Tropfenkurve, die sich von der bei Hypophysininjektionen erhaltenen deutlich unterscheidet. (Vgl. Fig. 5 und 7.)

Die Wirkung von Hypophysin am Kaninchenohr ist schwächer wie die des Adrenalins.

Injiziert man eine Schwellenwertskonzentration, so tritt die Wirkung später und langsamer ein, wie beim Adrenalin und hört auch langsamer auf. Fig. 7 zeigt die Wirkung einer Injektion von 0,5 ccm Hypophysin 1 : 150 000. Eine solche durch Hypophysininjektion erhaltene Tropfenkurve ist in ihrem Verlauf typisch für die Hypophysinwirkung. Auch hier haben wir bei gleichen Dosen Hypophysin im allgemeinen gleiche Wirkungen (Fig. 8), vorausgesetzt, daß nur Schwellenwertskonzentrationen verwendet werden. Dieser Umstand ermöglicht es, die Wirksamkeit von verschiedenen Hypophysen Präparaten vergleichend zu messen.



Ähnlich wie beim Adrenalin kann man auch durch eine Hypophysindurchspülung eine Dauerkontraktion der Gefäße erzielen. Im Blutdruckversuch am Kaninchen ist die zweite Hypophysininjektion bekanntlich unwirksam (Howell, Pankow). Es ist interessant, daß an den Ge-



Fig. 7.

fäßen des Kaninchens sich diese Erscheinung nicht zeigt. Dies spricht dafür, daß die charakteristischen Bilder der Blutdruckkurve des Kaninchens im wesentlichen von der Wirkung auf das Herz herrühren.

Gleichzeitige Applikation von Adrenalin und Hypophysin.

Ich komme nun zu der Zusammenwirkung von Adrenalin und Hypophysin. Es wurden diese Versuche in der Weise angestellt, daß der Schlauch der Arterienkanüle mit einem Umschalthahn in Verbindung

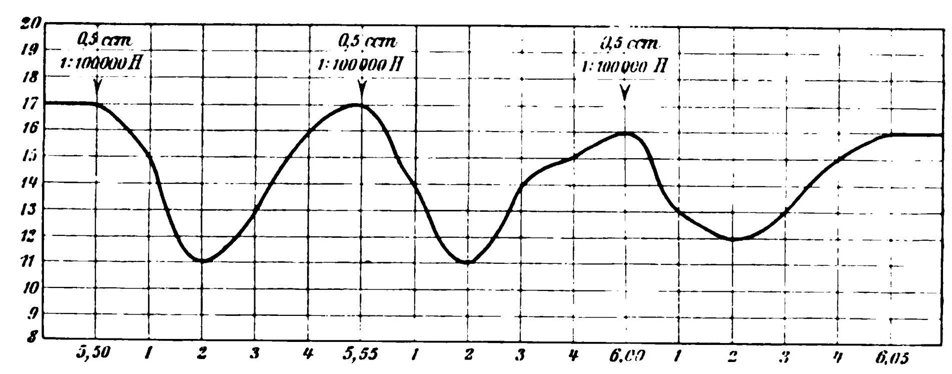


Fig. 8. Gleiche Hypophysininjektionen in Abständen von 5 Minuten.

stand, der es gestattete, nacheinander eine mit Ringerlösung und eine mit Adrenalin oder Hypophysin-Ringerlösung gefüllte Mariottesche Flasche einzuschalten. Die Injektionen wurden dann wie auch sonst direkt in die Arterienkanüle gemacht und zwar stets 0,5 ccm. Die zu injizierende Substanz wurde stets in der jeweils durch das Ohr fließenden Flüssigkeit gelöst. Bei Adrenalininjektionen während Hypophysindurchspülung wurde also die betreffende Adrenalinverdünnung mit der Hypophysin-Ringerlösung hergestellt.

Nun fand Kepinow[1]) am Trendelenburgschen Froschpräparat eine Sensibilisierung der Angriffspunkte von Adrenalin durch Hypophy-

[1]) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 67, S. 247. 1912.



sisextrakt. Er schloß dies daraus, daß bei Durchspülung des Froschpräparats mit einer nur schwach wirksamen Hypophysisextraktlösung der Schwellenwert für eine eben wirksame Adrenalininjektion sich bedeutend erniedrigte, während das Umgekehrte, also eine dauernde Adrenalindurchspülung mit Hypophysisextraktinjektionen für diese letzteren nur eine unwesentliche Erniedrigung der Schwellenwertskonzentration ergäbe.

Ich habe nun diese Versuche an meinem Präparat in oben geschilderter Weise wiederholt, wobei ich mich, wie auch bei allen anderen Hypophysinversuchen, des in konstantem Gehalt in Ampullen 1 : 1000 von den Höchster Farbwerken zur Verfügung gestellten Hypophysins bediente.

Die Versuche ergeben nun folgendes:

Bei der Durchspülung des Ohres mit schwach wirksamer Hypophysin-Ringerlösung wurden Injektionen von Adrenalin gemacht und dabei fiel die Wirkung dieser bei Hypophysindurchspülung gemachten Injektion nicht wesentlich größer aus, als wenn die Injektion bei Ringerdurchspülung gemacht wurde. Fig. 9 gibt einen derartigen Versuch wieder. Während einer Tropfenzahl von 16 pro Minute wurden 0,5 ccm 1 zu 20 000 000 Adrenalin injiziert, um die Größe der Wirkung während Ringerdurchspülung zu konstatieren. Dann wurde das Ohr dauernd

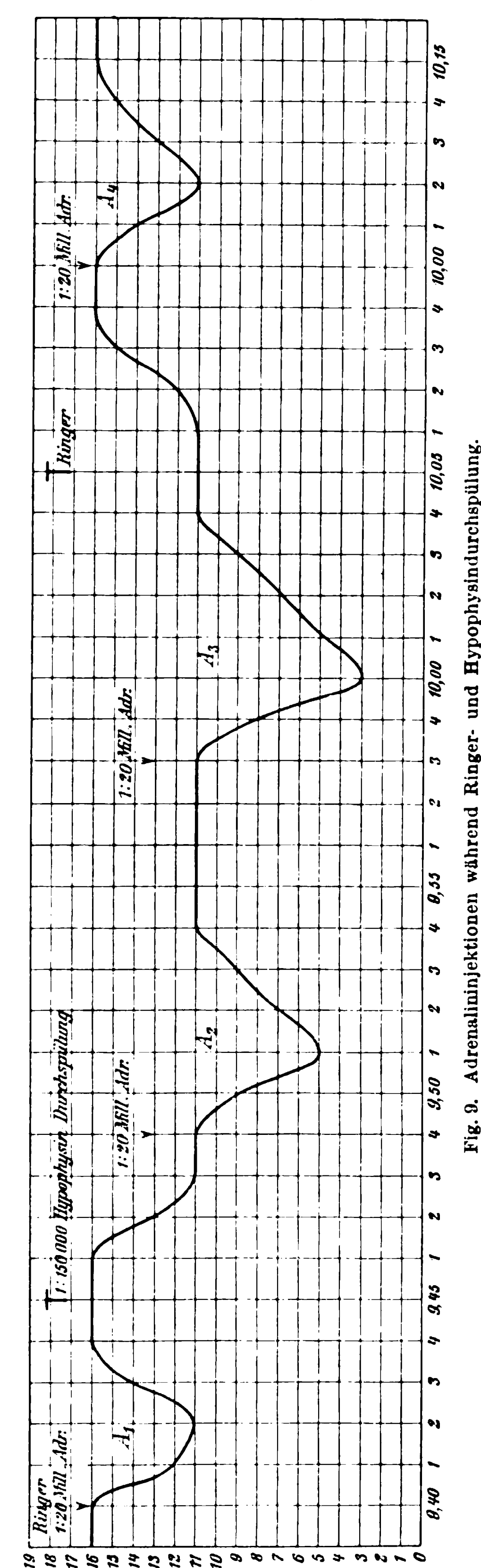


Fig. 9. Adrenalininjektionen während Ringer- und Hypophysindurchspülung.

mit 1 : 150000 Hypophysin-Ringerlösung durchspült, wobei die Tropfenzahl auf 11 Tropfen pro Minute sank. Nun wurde zweimal hintereinander 0,5 ccm 1 : 20 000 000 Adrenalin injiziert, danach wieder die Hypophysindurchspülung abgestellt und als Kontrolle für die gleichbleibende Empfindlichkeit des Präparates und der Adrenalinlösung nochmals bei Ringerdurchspülung eine Adrenalininjektion 1 : 20 000 000 gemacht. Nach der Tropfenkurve hat es allerdings manchmal den Anschein, als wäre die Adrenalinwikrung während Hypophysindurchspülung größer, dies liegt jedoch nur daran, daß, wie schon früher erwähnt, der Ausschlag einer Injektion um so größer ist, je niedriger die Tropfenzahl (vgl. Fig. 4). Wenn daher während der Hypophysindurchspülung die Tropfenzahl sich auf ein tieferes Niveau einstellt, so muß die Wirkung des Adrenalins größer ausfallen, als vorher während der höheren Tropfen-

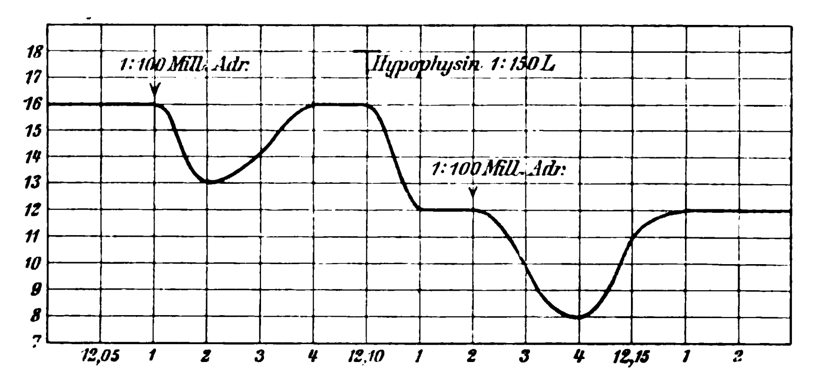


Fig. 10. Gleiche Adrenalininjektionen bei Ringer- und Hypophysindurchspülung.

zahl bei Ringerdurchspülung[1]). Fig. 10 zeigt einen ähnlichen Versuch, bei dem 0,5 ccm 1 : 100 Millionen Adrenalin einmal während Ringer-, dann während einer Durchspülung von Hypophysin 1 : 150 000 gemacht wurde. Auch diese Kurve zeigt, daß sich die Wirkung des Adrenalins zu der des Hypophysins addiert.

Es wurden dann noch Versuche angestellt, um festzustellen, ob während Hypophysindurchspülung die Schwellenwertskonzentration für Adrenalin wesentlich erniedrigt wurde. Doch konnte ich diesen von

[1]) Ich habe es vermieden, durch eine Erhöhung des hydrostatischenReservoirdruckes eine durch die eine Substanz verminderte Durchflußgeschwindigkeit auf den Normalwert zu kompensieren. Eine solche Druckerhöhung wird die alten Ausflußwerte ja im wesentlichen durch Überwindung von Reibungswiderständen, nicht aber der durch die Giftwirkung ausgelösten elastischen Gegenkräfte, wieder herbeiführen. Es ist keineswegs anzunehmen, daß ein derart in seiner Durchströmungsgeschwindigkeit kompensiertes Präparat bezüglich der Länge der Muskelelemente im alten Normalzustande sich befindet. Um die Länge der Elemente handelt es sich aber allein, wenn die Wirkungsgrade von Eingriffen verglichen werden sollen.

Kepinow am Frosch erhobenen Befund am Kaninchenohr nicht bestätigen.

Ich kann also mit meinen Versuchsbedingungen Kepinow nur soweit bestätigen, als ein Synergismus beider Substanzen im Sinne einer Addition besteht.

Stellt man den Versuch umgekehrt an, indem man das Ohr mit einer schwach wirkenden Adrenalin-Ringerlösung durchspült, und nun Injektionen von Hypophysin macht, so fällt die Superpositionswirkung der Hypophysininjektion kleiner aus, als man erwarten sollte. Es setzt sich also hier zwar auch die Wirkung des Hypophysins auf die des Adrenalins, jedoch in geringerem Grade.

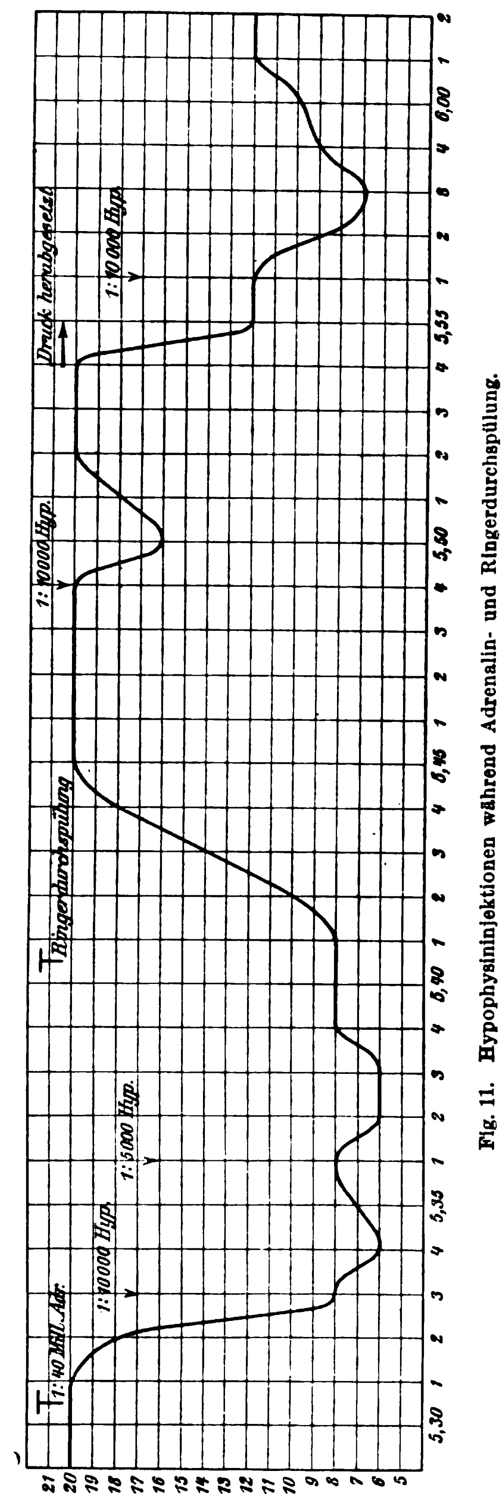


Fig. 11. Hypophysininjektionen während Adrenalin- und Ringerdurchspülung.

Fig. 11 zeigt einen derartigen Versuch. Während der Durchspülung mit 1 : 40 000 000 Adrenalin ging die Tropfenzahl von 20 auf 8 herunter. Es wurden nun eine Hypophysininjektion 1 : 10 000 und eine 1 : 5000 gemacht. Dabei fallen beide Wirkungen merkwürdigerweise sehr klein aus, auch ist es auffällig, daß der Effekt der Injektion von 1 : 5000 nicht wesentlich größer als der von 1 : 10 000 ist. Nun wurde der Zufluß der Adrenalin-Ringerlösung abgestellt und Ringerlösung durch das Ohr geleitet. Es stieg alsdann die Tropfenzahl wieder auf 20 pro Minute und als Kontrolle wurde nun bei dieser hohen Tropfenzahl eine Injektion von 1 : 10 000 Hypophysin gemacht, und trotz der höheren Tropfenzahl fiel der Ausschlag der Injektion größer aus, als während der Adrenalindurchspülung. Um nun



noch zu zeigen, wieviel größer die Wirkung derselben Injektion bei niederer Tropfenzahl ist, wurde der Druck bis auf 12 Tropfen pro Minute herabgesetzt und die gleiche Injektion wiederholt. Ähnliche Resultate habe ich bei jedem derartigen Versuch erhalten.

Meine Untersuchung hat ergeben, daß das Bissemski - Krawkowsche Präparat wohl geeignet ist zum Studium der Gefäßwir.ung von Giften und daß es dem Sinne nach die Resultate bestätigt, die am Kaltblüter gewonnen sind. Prinzipielle Schlüsse über die Zusammenwirkung der zwei von mir geprüften Gifte möchte ich aus meiner Untersuchung noch nicht ziehen, solange die Theorie des Gefäßpräparates, d. h. die quantitativen Beziehungen des Ausflußvolums zur Länge des Gefäßmuskelelementes noch nicht diskutierbar sind. Derartige Untersuchungen sind im hiesigen Institut in Arbeit.

Literaturverzeichnis.

Bissemski, Zur Untersuchungsmethodik der gefäßkontrahierenden und gefäßerweiternden Substanzen. Diss. Petersburg 1912.

Kepinow, Über den Synergismus von Hypophysenextrakt und Adrenalin. Archiv f. experim. Path. u. Pharmakol. **67**, S. 247.

Kretschmer, Dauernde Blutdrucksteigerung durch Adrenalin und über den Wirkungsmechanismus des Adrenalins. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **57**, S. 423.

Pankow, Über Wirkungen des Pituitrin auf Kreislauf und Atmung.

Krause, Anatomie des Kaninchens. Leipzig 1884.



Über den Einfluß des Zuckerstiches auf die Adrenalinsekretion der Nebennieren.

Von

Paul Trendelenburg und **Kurt Fleischhauer.**

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.)

Mit 21 Textfiguren.

(*Eingegangen am 21. April 1913.*)

Bald nachdem Blum[1]) entdeckt hatte, daß Adrenalin bei der subcutanen Injektion eine starke glykosurische Wirkung entfaltet, erschien eine Reihe experimenteller Arbeiten, die einen engen Zusammenhang zwischen dieser Adrenalinglykosurie und dem Claude Bernardschen Piqûrediabetes wahrscheinlich machten. Denn Mayer[2]) wies in Untersuchungen, die von Kahn u. a. bestätigt und erweitert wurden, nach, daß der Zuckerstich nur bei Gegenwart der Nebennieren Glykosurie erzeugt, daß er dagegen nach doppelseitiger Nebennierenexstirpation dauernd unwirksam bleibt. Man zog aus diesen Versuchen den Schluß, daß der Zuckerstich nicht direkt durch Reizung der zur Leber ziehenden Splanchnikusfasern zuckermobilisierend wirke, sondern auf einem Umweg über die Nebennieren und unter Zwischenschaltung eines chemischen Reizmittels, des „Hormones" Adrenalin. Diese Vorstellung, daß die Piqûre durch zentralen Reiz der zur Nebenniere laufenden Splanchnikusfasern eine vermehrte Sekretion des Adrenalins, das seinerseits aus der Leber Zucker frei macht, auslöse, fand von drei Seiten Stützen. Einmal wies Kahn und Starkenstein[3]) nach, daß der Glykogengehalt in der Leber des Kaninchens nach der Nebennierenexstirpation normal bleibt und die Erfolglosigkeit des Stiches bei den operierten Kaninchen nicht auf einem Glykogenschwund, wie er bei Hund und Ratte nach der Entfernung der Nebennieren eintritt, zu beziehen ist. Weiter konnte Kahn[4]) zeigen, daß nach dem Zuckerstich die Nebenniere des Kanin-

[1]) F. Blum. Über Nebennierendiabetes. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1901. Bd. 71. Ders. Weitere Mitteilungen zur Lehre von dem Nebennierendiabetes. Pflügers Archiv. 1902. Bd. 90, S. 617.

[2]) A. Mayer. Sur le mode d'action de la piqûre diabetique. Comptes rend. de la Soc. de Biologie. 1906. Bd. 58, S. 1123.

[3]) R. H. Kahn und E. Starkenstein. Das Verhalten des Glykogens nach Nebennierenexstirpation. Pflügers Archiv. 1911. Bd. 139, S. 181.

[4]) R. H. Kahn. Zuckerstich und Nebennieren. Pflügers Archiv. 1911. Bd. 140, S. 209.

chens ärmer an chromierbaren Substanzen wird und daß ihr Gehalt an Adrenalin sehr abnimmt. Die Kette der Beweise suchte man endlich dadurch zu schließen, daß man das in die Blutbahn ausgeschüttete Adrenalin im Blute nachzuweisen bestrebt war. Waterman und Smit[1]) glauben mit der Froschbulbusmethode eine Adrenalinämie nach Zuckerstich festgestellt zu haben, aber ihre positiven Befunde konnten bei den Nachprüfungen von Kahn[2]) und von Negrin y Lopez[3]), die teils mit derselben, teils mit der zweifellos empfindlicheren Froschdurchströmungsmethode arbeiteten, nicht bestätigt werden.

In letzter Zeit wurde von Kahn[4]) mitgeteilt, daß das Blut der Vena cava bei Kaninchen nach dem Zuckerstich adrenalinreicher ist als das vor dem Stich entnommene Kontrollblut. (Prüfung am Frosch.) Da nach den mitgeteilten Kurven die Mehrsekretion nur eine geringe zu sein scheint und die quantitative Auswertung derselben nicht erfolgte, scheint es uns nicht erlaubt, die Zuckerstichglykosurie mit einer Adrenalinglykosurie zu identifizieren. Zunächst ist der Einwand berechtigt, daß es bei dieser Annahme unverständlich ist, warum beim nebennierenlosen Tier die Reizung des zentralen Vagusstumpfes noch Hyperglykämie zu erzeugen vermag (Starkenstein[5])), denn diese Reizwirkung kann ja auch nur unter Mitbeteiligung des Zuckerstichzentrums zustande kommen. Weiter sind wir auch nicht darüber orientiert, welche sekundären Störungen durch die Mitentfernung der bei der Nebennierenexstirpation unmöglich zu schonenden, die Drüse umgebenden und durchziehenden Nervengeflechte verursacht werden. Daß diese für die Funktion einiger der Abdominalorgane von bedeutender Wichtigkeit sind, wird aus der Tatsache klar, daß die Niere nach der Fortnahme der Nebennieren für einige Stunden ihre Funktion ganz einstellt und daß nach Jacobj[6]) der Darm aus der Nebenniere Hemmungsnerven bezieht.

Auf dem bisher begangenen Weg gelang auch dem einen von uns

[1]) N. Watermann und H. I. Smit. Nebenniere und Sympathikus. Pflügers Archiv. 1908. Bd. 124, S. 198 und N. Watermann. Nebenniere und Zuckerstich. Pflügers Archiv. 1911. Bd. 141, S. 104.

[2]) R. H. Kahn. Zur Frage nach der inneren Sekretion der chromaffinen Gewebes. Pflügers Archiv. 1909. Bd. 128, S. 519.

[3]) J. Negrin y Lopez. Zur Frage nach der Genese der Piqûre-Glykosurie. Pflügers Archiv. 1912. Bd. 145, S. 311.

[4]) R. H. Kahn. Weitere Studien über die Nebennieren. Pflügers Archiv 1912. Bd. 146, S. 578.

[5]) E. Starkenstein. Der Mechanismus der Adrenalinwirkung. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 1912. Bd. 10, S. 78.

[6]) C. Jacobj. Beiträge zur physiologischen und pharmakologischen Kenntnis der Darmbewegungen mit besonderer Berücksichtigung der Beziehung der Nebenniere zu denselben. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1892. Bd. 29, S. 171.

(T.) der Nachweis einer auf Reizung des Piqûrezentrums in der Medulla einsetzenden Adrenalinämie nicht. Die Reizung wurde auf pharmakologischem Weg vorgenommen, es wurde Kaninchen intravenös Diuretin, von dem wir aus den Versuchen von Nishi[1]) wissen, daß es ganz nach der Art des mechanischen Zuckerstiches wirkt und nach der Fortnahme der Nebennieren keine Glykosurie mehr erzeugt, eingespritzt und im Stadium sehr starker Vermehrung des Blutzuckers Blut entnommen. Das hyperglykämische Blut wurde auf seinen Gehalt an vasokonstriktorischen Substanzen an dem Froschpräparat geprüft. Das Ergebnis war ebenso negativ wie die früheren Versuche, am Froschbulbus das vermehrte Adrenalin nachzuweisen (Nishi). Bei allen Versuchen konnte eine Adrenalinvermehrung in dem nach Diuretin entnommenen Serum oder Plasma über die normalen Kontrollwerte hinaus nicht gefunden werden. Es scheint demnach sicher zu sein, daß die Diuretin- und Zuckerstichadrenalinämie nicht solche Werte erreicht, daß das Adrenalin im Arterienblut für unsere Methoden nachweisbar würde, ein Resultat, das uns auffallen muß, wenn wir bedenken, daß wir mit der biologischen Methode so außerordentlich geringe Adrenalinmengen wie 1 : 100 Millionen und weniger sicher auffinden können.

Bisher wurden keine Versuche angestellt, quantitativ die Mengen Adrenalin zu messen, die nach dem Zuckerstich aus den Nebennieren in die Blutbahn abgegeben werden. Eine solche Messung ließ sich dadurch ausführen, daß man den Adrenalingehalt der einen Nebenniere des Versuchstieres und den der nach dem Zuckerstich herausgenommenen zweiten Nebenniere mißt. Bisher begnügte man sich mit der Konstatierung einer der Größe nach unbekannten Differenz zu Ungunsten der nach dem Stich entnommenen Drüse. Wir verzichteten auf eine solche Bestimmung der quantitativen Verhältnisse des in den Nebennieren nach dem Zuckerstich enthaltenen Adrenalins, da sie uns nicht mit Gewißheit Auskunft über die Menge des ins Blut abgegebenen Adrenalins geben kann. Denn neben der dauernden Abgabe von Adrenalin (die durch zahlreiche Versuche der letzten Zeit für den Normalzustand als sicher gestellt gelten kann), ist an dem Auftreten einer Differenz möglicherweise ein zweiter Faktor beteiligt, nämlich die Adrenalinproduktion. Über diese wissen wir noch gar nichts, und ehe wir nicht über ihre Abhängigkeit im positiven oder negativen Sinne von nervösen Reizen oder von der Durchblutung der Nebenniere orientiert sind, haben wir kaum ein Recht, die festgestellten Differenzen als allein durch vermehrte Adrenalinabgabe bedingt aufzufassen. Gerade die Tatsache, daß nach dem Zuckerstich die Chromierbarkeit der Nebenniere (neben

[1]) M. Nishi. Über den Mechanismus der Diuretinglykosurie. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1909. Bd. 61, S. 401.



dem Adrenalingehalt) so stark abnimmt, spricht vielleicht dafür, daß die Bildung des Adrenalins verlangsamt ist, denn die Chromreaktion ist kaum eine Reaktion mit dem fertigen Adrenalinmolekül. Schließt man sich diesen Einwänden an, so wird es vielleicht verständlicher, wie sich die widersprechenden Tatsachen der Adrenalinverarmung der Nebennieren und der Unmöglichkeit, eine Adrenalinvermehrung im Arterienblut zu finden, erklären könnten: Die Nebenniere wird nach dem Zuckerstich vielleicht weniger durch Mehrabgabe, als durch schwächere Produktion adrenalinarm.

Um mit Berechtigung die Hypothese von der Identität der Zuckerstichglykosurie mit einer Adrenalinglykosurie aufstellen zu können, ist es also nötig, das Mehr an sezerniertem Adrenalin im Blute quantitativ nachzuweisen. In dieser Absicht wurden die folgenden Versuche unternommen.

Wir stellten zunächst fest, wie stark eine Mehrsekretion an Adrenalin sein müßte, wenn durch diese eine Glykosurie verursacht werden soll. Der einzuschlagende Weg ergibt sich aus den Versuchen von Ritzmann[1]), der als erster die bei dauernder Adrenalininfusion in die venöse Blutbahn auftretende Glykosurie studierte. Wir suchten die Versuche Ritzmanns mit einer in mancher Richtung verbesserten Methodik zu ergänzen, um die Adrenalinmengen möglichst genau zu bestimmen, die bei intravenöser Dauerinfusion eben eine dem Piqûrediabetes gleichende Glykosurie hervorrufen.

1. Bestimmung der Adrenalingrenzdosen, die bei intravenöser Dauerinfusion eben glykosurisch wirken.

Als Versuchstiere dienten uns durchweg Kaninchen; bei diesen ist die Abhängigkeit der Zuckerstichglykosurie von der Nebennierenfunktion am genauesten studiert. Alle Tiere wurden durch Fütterung einer reichliche Mengen von Rüben enthaltenden Nahrung glykogenreich gemacht, die Bedingung für das Auftreten der Glykosurie waren also optimale. Die quantitative Bestimmung des Harnzuckers erfolgte mit Bangscher Lösung, statt der Titration wurde die Farbdifferenz im Kolorimeter bestimmt. Qualitativ wurde nach Fehling oder Trommer geprüft.

Die Versuche wurden am unnarkotisierten Tier vorgenommen, da aus Untersuchungen Underhills[2]) bekannt geworden ist, daß Urethan das Auftreten der Adrenalinglykosurie fördert. Diese Tatsache

[1]) H. Ritzmann. Über den Mechanismus der Adrenalinglykosurie. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1909. Bd. 61, S. 231.

[2]) F. P. Underhill. The influence of urethane in the production of glycosuria in rabbits after the intravenous injection of Adrenalin. Journal of biolog. chemistry. 1911. Bd. 9, S. 13.



wurde von Gramenitzki[1]) bestätigt: In der Urethannarkose sind normalerweise unterschwellige Adrenalininfusionen wirksam. Die Tiere saßen bei unseren Versuchen in einem kleinen Holzkasten ohne jede Fesselung. Fluchtversuche über die niedrigen Seitenwände des Kastens unterblieben fast ganz, wenn der Kasten etwa $^1/_2$ Meter über dem Tisch fixiert wurde; die Tiere wagen dann nicht den Sprung aus dem Kasten. (Für diese und besonders die weiter unten folgenden Versuche mit Blutdruckschreibung sind nur Tiere mit ruhigem Temperament geeignet.) Die Infusion erfolgte meist in die Ohrvene, die mit einer Injektionsnadel punktiert wurde, zum Teil war einige Stunden vor dem Versuch in leichter Äthernarkose eine Kanüle in die Jugularis eingebunden worden. Es wurde jedes Tier nur zu einem Versuch (mit einziger Ausnahme von Versuch 17 und Versuch 18, die hintereinander an demselben Tier vorgenommen wurden) verwendet. Die Mengenangaben beziehen sich auf den Gehalt der Lösungen an Adrenalinbase, verwendet wurde Suprarenin. bitart, in Ringerlösung gelöst. Zur besseren Konservierung der Lösungen wurde 1—2 Tropfen verdünnter Salz- oder Borsäure zugesetzt. Bei allen Versuchen überzeugten wir uns am Schluß von der unzersetzten Beschaffenheit der infundierten Adrenalinlösungen durch den Blutdruckversuch (s. unten).

Zeitlich begrenzten wir die Infusionen auf eine Stunde. Denn da der technisch richtig ausgeführte Zuckerstich innerhalb der ersten Stunde glykosurisch wirkt, konnten wir uns auf die Feststellung der Adrenalinwerte beschränken, die innerhalb einer Stunde den Harn zuckerhaltig machen. Während dieser Stunde wurde bei den in der Tabelle hervorgehobenen Versuchen die Geschwindigkeit des Straubschen Infusionsapparates[2]) nicht geändert. In einem Teil der anderen Versuche schwankte die Geschwindigkeit etwas, der Mittelwert ist angegeben. In den meisten Versuchen wurde im Verlauf der Stunde die Infusion für kürzere oder längere Zeit abgestellt, um den Kaninchen Urin abpressen zu können. In diesen Fällen wurde entsprechend länger infundiert, so daß die gesamte Infusionszeit immer eine Stunde betrug, wenn nicht schon vorher Zucker aufgetreten war. Bei den in der Tabelle hervorgehobenen Experimenten dauerten die Unterbrechungen nicht länger als 10 Minuten. Die Resultate unserer Versuche scheiden sich in 3 Gruppen (vgl. Tabelle 1, auf der alle Versuche nach steigenden Adrenalinmengen angeordnet sind):

1. Alle 5 Versuche, bei denen die in der Minute injizierte Adrenalinmenge von 0,8 Tausendstel mg ansteigend bis 1,2/1000 mg betrug, hatten

[1]) M. Gramenitzki. Blut- und Harnzucker bei kontinuierlicher Adrenalininfusion. Biochem. Zeitschr. 1912. Bd. 46, S. 186.

[2]) W. Straub. Ein Apparat zur Infusion von Flüssigkeiten unter konstanter Geschwindigkeit. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 28.



Tabelle I.

Versuchs-Nr.	Gewicht des Kaninchens g	Konzentration der Adrenalinlösung	Dauer d. Infusion in Min.	Gesamtdauer des Versuchs (inkl. Unterbrechungen)	Infundierte Menge in ccm	$^1/_{1000}$ mg pro Min., die infundiert wurden	Verhalten der Glykosurie nach ½ Stunde	Verhalten der Glykosurie nach 1 Stunde	Weiterer Verlauf der Glykosurie, Diurese
1	?	1 : 2 Mill.	52	71	81,0	0,8	kein Z.	kein Z.	In 12 Stunden kein Z.
2	1400	1 : 1 Mill.	60	60	60,8	1,0	„	„	„ 8 „ „ „
3	1500	desgl.	60	62	62,8	1,05	„	„	„ 8 „ „ „
4	2100	desgl.	25	25	28,0	1,1	„	nicht verfolgt	Nicht verfolgt.
5	2100	desgl.	60	70	78,8	1,2	„	kein Z.	Nicht verfolgt.
6	1860	1 : 500 T.	60	60	38,7	1,8	„	„	In 1 Stunde kein Z.
7	1700	desgl.	60	66	89,1	1,8	„	0,08 g	Nicht verfolgt.
8	1750	1 : 1 Mill.	60	73	80,0	1,3	„	0,12 g	„ „
9	2000	1 : 500 T.	60	72	40,2	1,3	nicht gemessen	0,20 g	„ „
10	2000	desgl.	60	68	45,1	1,5	kein Z.	0,10 g	„ „
11	1850	desgl.	60	74	45,2	1,5	„	kein Z.	„ „
12	2500	desgl.	60	60	49,2	1,6	nicht gemessen	0,18 g	„ „
13	1500	desgl.	60	68	54,8	1,8	kein Z.	kein Z.	„ „ Gute Diurese.
14	1890	desgl.	58	60	54,6	1,8	0,06 g	0,28 g	„ „
15	2000	desgl.	53	100	63,0	2,4	kein Z.	kein Z.	In 12 Stunden kein Z. } Gute Diurese.
16	?	desgl.	57	87	77,0	2,8	„	„	„ 12 „ „ „ } Gute Diurese.
17	2000	desgl.	51	67	82,0	3,2	„	„	Während der Infusion 45 ccm Harn.
18	dasselbe Tier	1 : 250 T.	30	40	26,2	3,5	0,14 g	nicht gemessen	
19	1600	1 : 200 T.	60	60	75,0	6,1	kein Z.	kein Z.	Während der Infusion über 100 ccm Harn.
20	2500	1 : 100 T.	30	30	28,0	9,3	0,03 g	0,33 g	
21	2400	desgl.	60	60	68,5	11,0	0,06 g	0,23 g	



hinsichtlich der Glykosurie ein negatives Resultat. Adrenalinmengen von weniger als 1,2/1000 mg p. M. sind stets unterschwellig.

2. Bei einer Tausendstel mg-Minutenmenge von 1,3 bis 1,8 (Vers. 6—14) kam es in der Hälfte der Fälle zur Zuckerausscheidung innerhalb der Versuchsstunde. Der Rest blieb zuckerfrei. Die Menge des ausgeschiedenen Zuckers war zum Teil recht groß, jedenfalls nicht geringer als bei der Piqûre. Wenn die Piqûre durch Adrenalinmobilisation wirkt, so müssen sicher größere Mengen von Adrenalin als die Dosen dieser Gruppe frei werden, denn der Zuckerstich ist in viel größerem Prozentsatz positiv, wie die erwähnten 1/1000 mg-Minutenmengen.

3. Die weiteren 7 Versuche machen es sehr wahrscheinlich, daß die mit Sicherheit Glykosurie erzeugenden Adrenalinmengen über 1/500 mg p. M. liegen. Denn es folgen eine ganze Reihe negativer Versuche, z. T. allerdings bei relativ langen Unterbrechungen der Infusion. Versuch 17 und besonders 19 dagegen beweisen, daß auch sehr hohe Adrenalinmengen eine Stunde lang einlaufen können, ohne Glykosurie zu bewirken. 1/100 mg p. M. mobilisiert den Zucker rasch und in großer Menge.

In allen negativen Fällen war ebenso wie in den positiven die Diurese normal oder sogar stark gesteigert. So sezernierten die nicht glykosurisch gewordenen Tiere 17 und 19 bei relativ sehr hoher Adrenalinmenge während der Infusion 45 und über 100 ccm Harn. Hieraus ergibt sich, daß an dem negativen Ausfall der Glykosurie nicht die von Pollak[1]) bei der einmaligen Injektion größerer Adrenalinmengen in die Vene von Kaninchen beobachtete Unterdrückung des Diabetes durch vollständiges Ausbleiben der Harnsekretion Schuld sein kann. In unseren Versuchen mit Dauerinfusion sahen wir, wenn überhaupt einen Einfluß auf die Nierentätigkeit, nur einen die Harnsekretion befördernden.

Der von uns erhaltene Minimalwert von etwas über 1/1000 mg p. M. stimmt gut mit den Resultaten Ritzmanns überein. Er erhielt bei Infusionen von 1/1000 mg-Minutengeschwindigkeit innerhalb einer Stunde keine Glykosurie, obgleich er seine Versuche zum Teil in leichter Urethannarkose ausführte. Gramenitzki dagegen fand auch bei nicht narkotisierten Kaninchen niedrigere Grenzwerte, aber er experimentierte an gefesselten Tieren, die Differenz ist wohl hierin begründet. Vollkommen bestätigt werden unsere Resultate von Underhill[2]), der

[1]) L. Pollak. Experimentelle Studien über Adrenalindiabetes. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1909. Bd. 61, S. 149. Anmerkung: Während Pollak $^1/_4$—$^1/_2$ mg Adrenalin auf einmal injizierte, war bei unserem Versuch 19 eine etwas größere Menge wie $^1/_4$ mg auf die ganze Infusionsstunde verteilt.

[2]) F. P. Underhill. The influence of urethane in the production of glykosuria in rabbits after the intravenous injection of Adrenalin. Journal of biological chemistry. 1911. Bd. 9, S. 13.



bei 4 Versuchen mit Dauerinfusion von 1,3, 2,3, 2,5 und 2,6/1000 mg Adrenalin p. M. während einer Stunde keine Glykosurie erhielt.

Nach dieser Feststellung, daß ein Zuckerstichdiabetes nicht auf Adrenalinmehrsekretion allein beruhen kann, wenn nicht beträchtlich mehr als 1/1000 mg Adrenalin p. M. aus der Nebenniere über die Normalsekretion hinaus abgegeben wird, galt es zu untersuchen, ob sich der genannte Minimalwert tatsächlich dem objektiven Nachweis entzieht. Wir verzichteten auf den Versuch, die durch jene Adrenalinmenge im Blut erzeugte Konzentrationsvermehrung am biologischen Testobjekt nachzuweisen, da wir sahen, daß die Grenzdosen neben der zweifelhaften glykosurischen eine sichere Nebenwirkung im Organismus des infundierten Tieres haben. Sie bewirken nämlich stets eine Blutdrucksteigerung.

2. Vergleich der glykosurischen und der blutdrucksteigernden Adrenalingrenzdosen bei Dauerinfusion.

Bei allen Tieren, deren Empfindlichkeit gegen die glykosurieerzeugende Wirkung des Adrenalins geprüft wurde, stellten wir den Einfluß der zur jeweiligen Infusion verwendeten Adrenalinkonzentration auf den Blutdruck (bei gleicher Infusionsgeschwindigkeit) fest. In der Mehrzahl der Fälle wurde sofort nach dem Ende der einstündigen Infusion in leichter Äthernarkose die Carotis mit dem Quecksilbermanometer verbunden und nach Entfernung des Narkotikums der Blutdruck geschrieben. Während der Registrierung wurde die Infusionsmaschine wieder für einige Minuten eingeschaltet. Wir benutzten stets dieselbe Adrenalinlösung, die für den vorangehenden 1stündigen Infusionsversuch verwendet worden war. In einigen Versuchen aber registrierten wir den Blutdruck während der ganzen Dauer der einstündigen Infusion. Da die Untersuchung auf glykosurische Wirkung nur dann brauchbare Ergebnisse liefern konnte, wenn ohne Narkose und Fesselung gearbeitet wurde, so war es notwendig, eine Methode zu suchen, mit der die Blutdruckschreibung am ungefesselten Tier möglich war.

Nach verschiedenen Vorversuchen kamen wir auf folgende Weise zum Ziel. In einer Voroperation, die stets mehrere Stunden vor dem Infusionsversuch vorgenommen wurde, präparierten wir in leichter Äthernarkose eine Carotis möglichst weit frei und führten endständig in diese ein etwa 3—4 mm langes, an den Enden gut abgerundetes Glasröhrchen ein, auf das freie Ende dieses Röhrchens wurde ein 2 cm langer Gummischlauch aufgeschoben, dessen Lumen etwa zweimal so weit wie das der Carotis war. Schlauch und Glaskanüle wurden mit Magnesiumsulfatlösung gefüllt. Dann wurde die Wunde mit einigen Nähten oder Klammern so geschlossen, daß die die Carotis absperrende

Klemme zwischen 2 Fixationsstellen lag und das Ende des Schlauches zwischen den zwei nächsten Nähten oder Klammern aus der Wunde herausschaute. Bis zum Versuch wurde um den Hals des Tieres ein feuchter Verband gelegt. Auf diese Weise läßt es sich leicht vermeiden, daß es zu Knickungen oder zum Vertrocknen der Carotis kommt. Für die Blutdruckschreibung wird das Quecksilbermanometer mit einem nicht zu dickwandigen Gummischlauch durch ein kurzes Glasverbindungsstück an das aus der Wunde herausstehende Gummiröhrchen angeschlossen. Die Sperrklemme läßt sich meist ohne das Tier störende Manipulationen aus der Wunde herausziehen. Das Tier setzt man zweckmäßiger Weise wieder in den genannten erhöht aufgestellten Holzkasten; fast nie machen die Tiere Fluchtversuche, bei leichtem Auflegen der Hand auf den Kopf sind sie sofort beruhigt. Durch die Zwischenschaltung der unstarren Verbindung zwischen Carotis und Registrierinstrument sind natürlich die Eigenschwingungen des Systems sehr vermehrt. Aber die dadurch bedingten Entstellungen der Pulskurven sind bei der uns allein interessierenden Bestimmung der mittleren Blutdruckhöhe und ihrer Schwankungen ohne Belang. In der Fig. 1 geben wir ein Beispiel einer mit der beschriebenen Methode erhaltenen Blutdruckregistrierung.

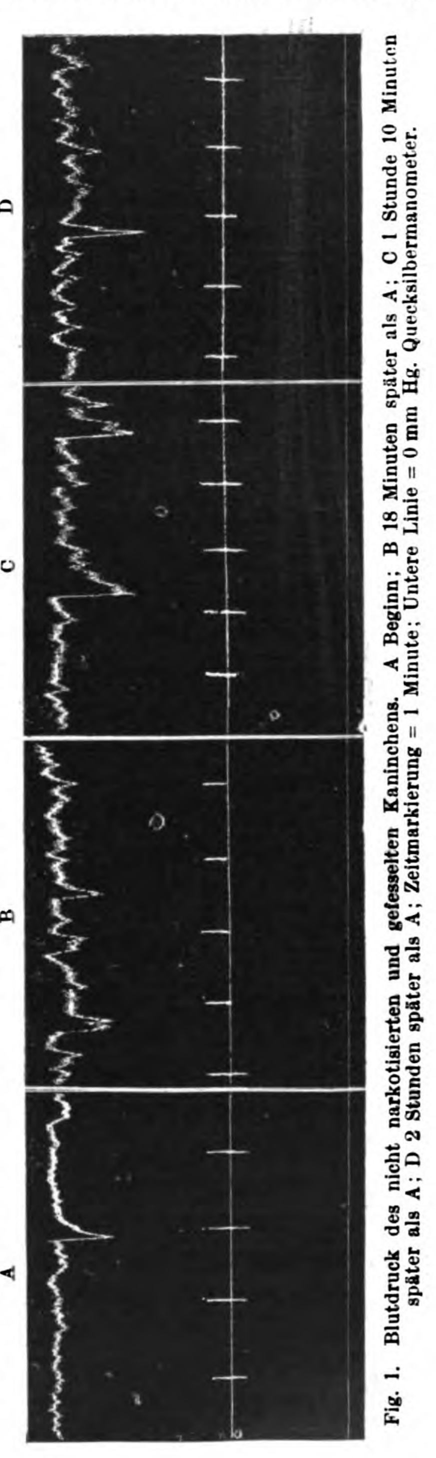


Fig. 1. Blutdruck des nicht narkotisierten und gefesselten Kaninchens. A Beginn; B 18 Minuten später als A; C 1 Stunde 10 Minuten später als A; D 2 Stunden später als A; Zeitmarkierung = 1 Minute; Untere Linie = 0 mm Hg. Quecksilbermanometer.

Die Blutdruckkurve des nicht narkotisierten und nicht gefesselten Kaninchens zeigt meistens häufige kurze Senkungen, die sich rasch wieder ausgleichen und nur wenn sie gehäuft vorkommen, das Bild stören. Sie werden von kleinen Bewegungen des Tieres bewirkt, besonders stark sind sie, wenn das Tier an dem mit Salzlösung benetzten Schlauch leckt; durch geeignete

Lagerung des Schlauches gelingt es meist, die Tiere von den Leckbewegungen abzuhalten. Wir waren oft imstande, den Blutdruck mehrere Stunden hindurch zu schreiben, das Befinden der Kaninchen ist dabei normal, meist sitzen sie in einer Art Halbschlaf ruhig da.

Die normale Blutdruckhöhe des ungefesselten und nicht narkotisierten Kaninchens schwankt nach unseren Bestimmungen nicht wesentlich, im Mittel von 8 Versuchen betrug sie 84 mm (Maximum bei 94, Minimum bei 74 mm Hg). Die mittlere Druckhöhe bleibt oft für 1 Stunde und länger ganz auf derselben Höhe, gelegentlich sinkt der Druck langsam und gleichmäßig etwas ab. Die Infusion von schwach saurer Ringerlösung mit den bei unseren Adrenalininfusionen verwendeten Geschwindigkeiten hat keinen Einfluß auf die Blutdruckkurve.

Das Ergebnis der Blutdruckschreibung bei den in der Tabelle aufgezählten Tieren war, daß schon die nicht glykosurisch wirksamen Werte von 0,8 bis 1,2/1000 mg p. M. eine deutliche Blutdrucksteigerung zur Folge haben. Die Drucksteigerung beträgt bei diesen Glykosurie — unterschwelligen Dosen mindestens 8 mm Hg, die individuellen Schwankungen sind sehr gering. Von besonderem Interesse sind die Drucksteigerungen in der zweiten Gruppe, in der die ersten Glykosurien auftraten.

Bei diesen Versuchen betrug die Steigerung durchschnittlich $10^1/_2$ mm Hg (bei 1,3 bis 1,8 1/1000 mg-Minutenmengen). In Fig. 2 und 3 sind die Kurven von Tier 7 und 10 der Tabelle wiedergegeben, in diesen Versuchen ist die geringste zur Glykosurie führende Blutdrucksteigerung wiedergegeben.

Als Gegenstück sei die Blutdruckkurve von Versuch 16 und von Versuch 19 abgebildet; bei diesen Versuchen war die Infusion trotz der sehr erheblichen Blutdrucksteigerung ohne glykosurischen Effekt innerhalb einer Stunde.

Zusammenfassend können wir aus den bisherigen Versuchen fest stellen:

1. Die untere Grenze der am nicht gefesselten und nicht narkotisierten Kaninchen bei gleichmäßiger Infusion in die venöse Blutbahn in einer Stunde eben glykosurisch wirksamen Adrenalinmenge liegt oberhalb 1/1000 mg p. M.

2. Bei Dosen bis etwa zur doppelten Größe ist der Effekt noch sehr unsicher, nur in der Hälfte der Fälle kommt es zur Zuckerausscheidung in einer Stunde.

3. Der glykosurische Schwellenwert verursacht eine Blutdrucksteigerung von 8—10 mm Hg.

4. Auch eine starke Blutdrucksteigerung von 20—30 mm Hg kann in manchen Fällen über eine Stunde lang unterhalten werden, ohne

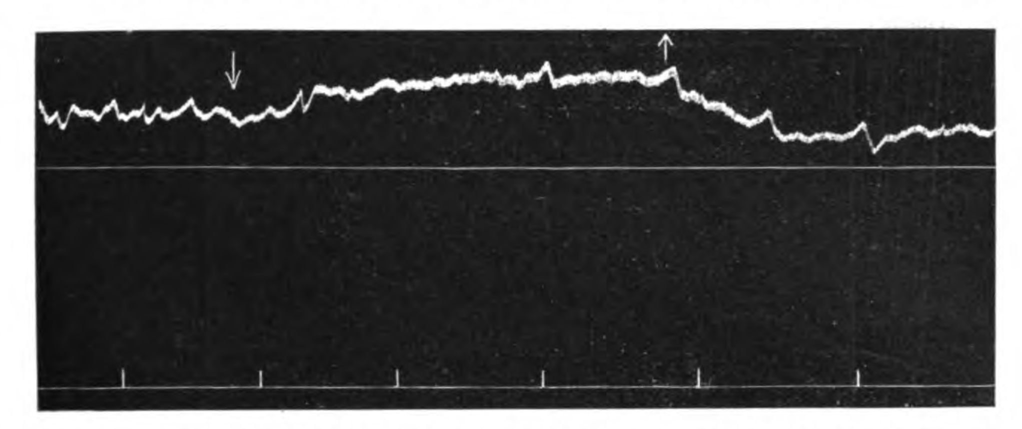


Fig. 2. (Versuch 7 der Tabelle.) Blutdruck bei der Infusionsgeschwindigkeit von 1,3/1000 mg Adrenalin p. Min. Nach 1 Stunde Zucker +. Quecksilbermanometer. Obere Linie = 90 mm Hg.; Untere Linie Zeitmarkierung = 1 Minute.

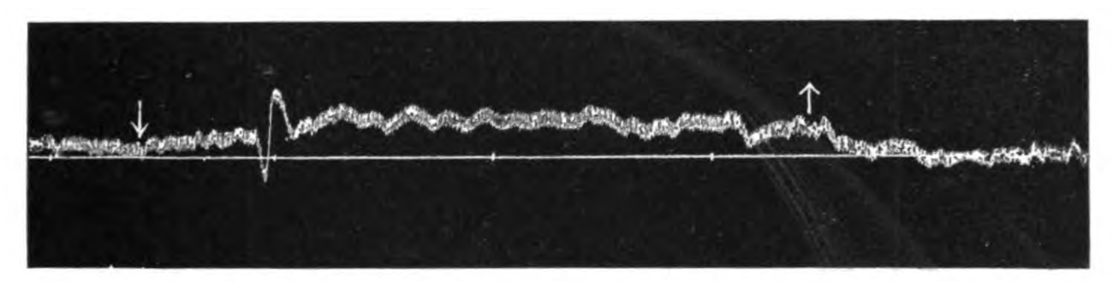


Fig. 3. (Versuch 10 der Tabelle.) Blutdruck bei der Infusionsgeschwindigkeit von 1,5/1000 mg Adrenalin p. Min. Nach 1 Stunde Zucker +. Zeitmarkierung = 1 Minute; Quecksilbermanometer.

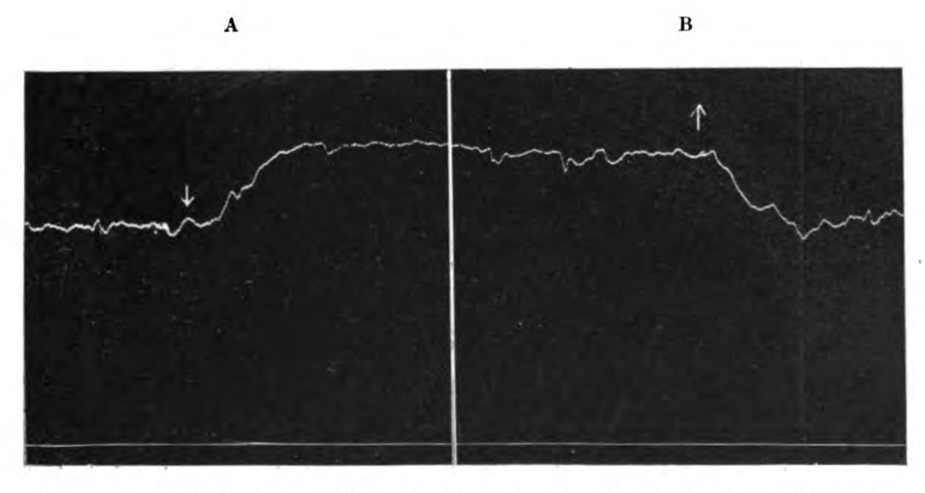


Fig. 4. (Versuch 16 der Tabelle.) Blutdruck bei der Infusionsgeschwindigkeit von 2,2/1000 mg Adrenalin p. Min. (bei Versuch 16 war die Infusionsgeschwindigkeit etwas größer = 2,8/1000 mg p. Min.), während einer Stunde kein Zucker im Harn. Quecksilbermanometer. — A Beginn der Infusion, B Ende der Infusion, 87 Min. nach A.

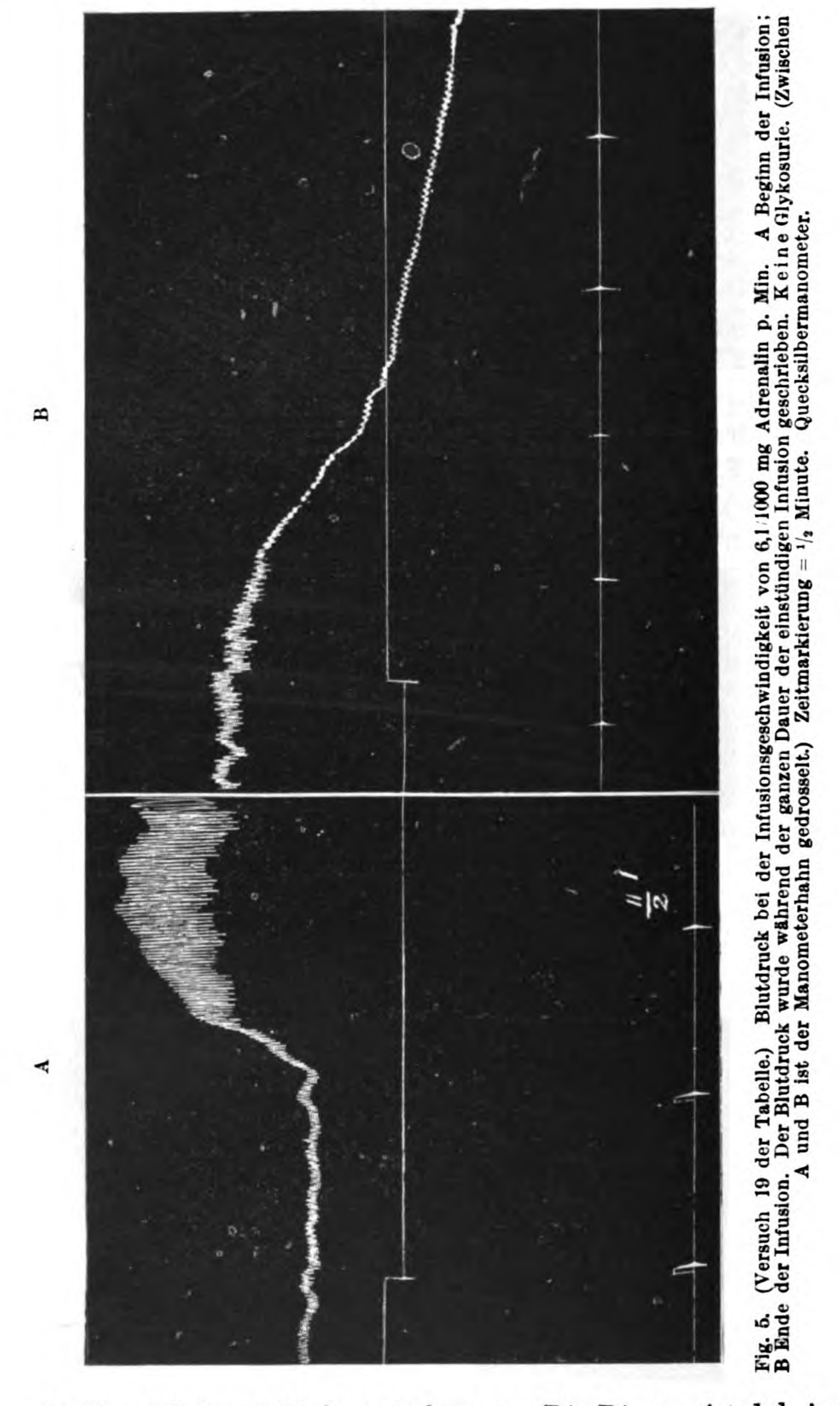


Fig. 5. (Versuch 19 der Tabelle.) Blutdruck bei der Infusionsgeschwindigkeit von 6,1/1000 mg Adrenalin p. Min. A Beginn der Infusion; B Ende der Infusion. Der Blutdruck wurde während der ganzen Dauer der einstündigen Infusion geschrieben. K e i n e Glykosurie. (Zwischen A und B ist der Manometerhahn gedrosselt.) Zeitmarkierung = $^1/_2$ Minute. Quecksilbermanometer.

daß es in dieser Zeit zur Glykosurie kommt. Die Diurese ist dabei stark vermehrt.

Die gleichzeitige Bestimmung von blutdrucksteigernder und glykosurischer Wirkung infundierter Adrenalinlösungen wurde bisher am Ka-

ninchen nur von Gramenitzki ausgeführt. G. fand, daß am narkotisierten und gefesselten Tier die glykosurische Wirkung des Adrenalins eine kleinere Reizgröße verlangt als die blutdrucksteigernde. Wegen der ganz anderen Versuchsbedingungen spricht dieses Resultat nicht gegen die Richtigkeit unseres Befundes. Auch die Tatsache, daß auf subcutane Adrenalininjektion trotz eintretender Glykosurie eine Blutdrucksteigerung vermißt wird, kann gegen unsere Ergebnisse nicht angeführt werden, da diese sich nur auf einstündige Infusionsversuche beziehen, es bleibt dabei natürlich unentschieden, ob sich bei längerer Infusion die Verhältnisse verschieben und dann auch schon Adrenalinmengen Glykosurie erzeugen, die den Blutdruck nicht steigern. Erwähnenswert ist, daß nach einem Versuche Ritzmanns (Versuch 20), die sehr große Adrenalinmenge von 4 mg bei subcutaner Injektion erst nach 3 Stunden 20 Minuten den Harn des Kaninchens zuckerhaltig machte.

Wenn die Zuckerstichglykosurie tatsächlich durch die Ausschüttung von Adrenalin bedingt ist, so muß das nach dem Zuckerstich von den Nebennieren vermehrt ins Blut abgegebene Adrenalin zu einer Blutdrucksteigerung führen, denn der Zuckerstich macht den Harn in einer Zeit zuckerhaltig, in der nur blutdrucksteigernde Adrenalinmengen Diabetes verursachen, d. h. vor Ablauf der ersten Stunde. Zu erwarten ist sogar eine nicht unbeträchtliche Drucksteigerung, denn um eine so sicher auftretende Glykosurie, wie sie der technisch richtig ausgeführte Zuckerstich bewirkt, zu erhalten, müssen wir ja zu stark blutdrucksteigernden Adrenalinmengen greifen. Auskunft über diese Frage erwarteten wir von der Blutdruckschreibung bei Zuckerstich, die u. W. bisher noch nicht ausgeführt wurde.

3. Das Verhalten des Blutdruckes bei Zuckerstich am ungefesselten Kaninchen.

Die Kaninchen, bei denen der Zuckerstich ausgeführt werden sollte, wurden einige Stunden zuvor ebenso präpariert, wie es für die kombinierten Blutdruck-Infusionsversuche oben beschrieben wurde. Um den Stich möglichst sicher anlegen zu können, wurde in den meisten Fällen die Membrana atlanto-occipitalis freigelegt, manchmal wurde der Stich durch ein im untersten Abschnitt des Os occipitale gebohrtes kleines Loch angelegt. Keines der Tiere war narkotisiert oder gefesselt. Bei einigen Tieren (nicht bei den weiter unten im einzelnen angeführten Versuchen) war tags zuvor ein Dauerkatheter in die durch Laparotomie freigelegte Blase eingebunden worden, in den anderen Fällen erhielten wir die Urinproben durch Katheterisation oder Abpressen. Der Stich wurde nur bei solchen Tieren ausgeführt, die nach der in leichter Äthernarkose vorgenommenen Präparation dauernd einen zuckerfreien Harn behalten hatten.



Wir verfügen über 5 Versuche, bei denen der Stich richtig lag, innerhalb einer Stunde Zucker im Harn auftrat und die Blutdruckschreibung die ganze Stunde fortlaufend geschrieben werden konnte.

Versuch 22 (vgl. Fig. 6). Kaninchen 1600 g. Vorbereitung 5 Stunden vor dem Stich. Katheter in die Blase eingeführt. Stich durch ein in das Os occip. gebohrtes Loch. Kurz nach dem Stich erweitern sich, wie in allen anderen Versuchen, die Ohrgefäße, Krämpfe treten nicht auf, ebenso kein Nystagmus. — Sofort nach dem Stich steigt der Druck von 86 mm auf 124 mm Hg an, er sinkt dann ohne sekundäre Erhebung langsam und gleichmäßig ab. 15 Minuten nach dem Stich beträgt er nur noch 96 mm und 40 Minuten nach dem Stich ist er wieder auf der Anfangshöhe angelangt. Aus dem Katheter entleeren sich in je 10 Minuten 3, 8, 10, 11, 12 usw. ccm Urin, zwischen der 20. und 30. Minute wurde der Harn zuckerhaltig, bis zum Ende der ersten Stunde nach dem Stich schied das Tier 0,22 g. Z aus. Bei der Sek-

Fig. 6. (Versuch 22.) A Normaldruck und Wirkung des Zuckerstiches; B 15 Minuten nach dem Stich; C 42 Minuten nach dem Stiche; Quecksilbermanometer. Zeitmarkierung = 1/2 Min. (In 1 Stunde wurde 0,22 g Zucker ausgeschieden).



Fig. 7. (Versuch 22.) Lage des Stiches. (Schema nach Claude Bernard.)

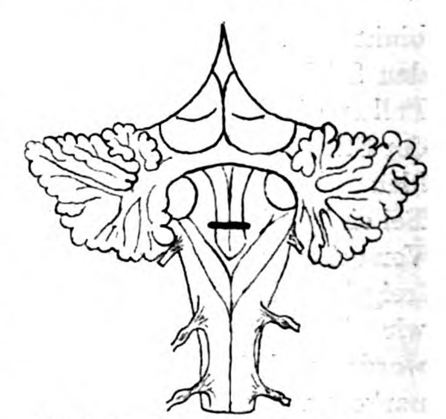


Fig. 9. Lage des Stiches von Versuch 25. (Schema nach Claude Bernard.)

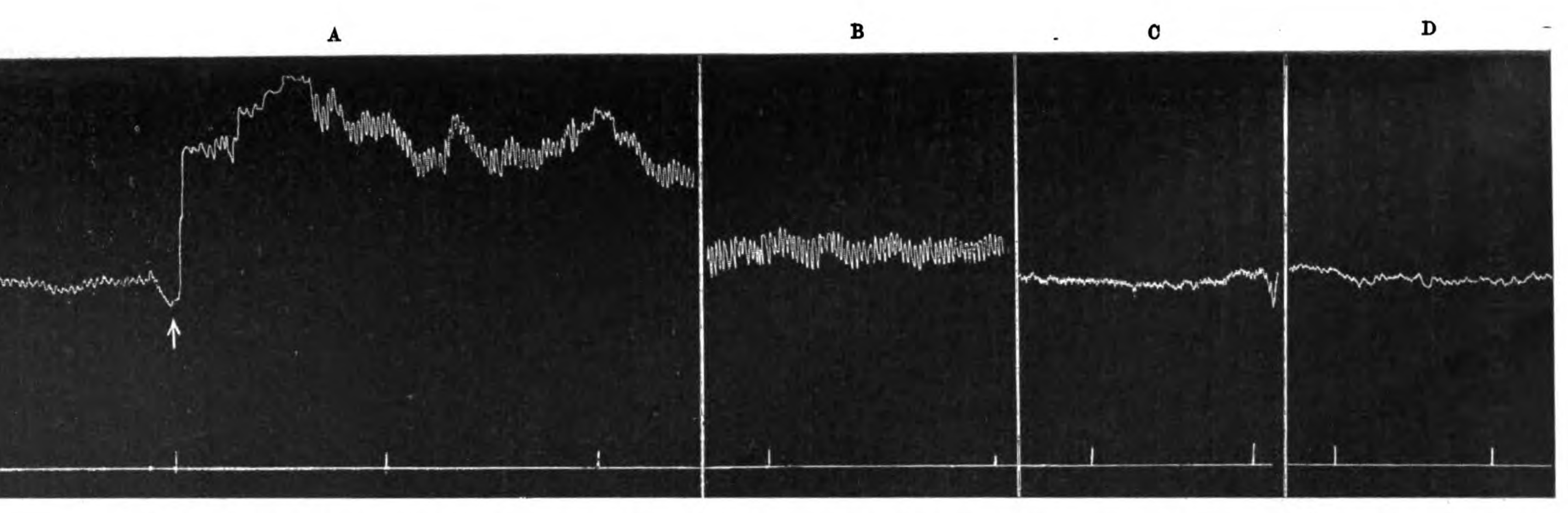


Fig. 8. (Versuch 25.) A Normaldruck und Wirkung des Zuckerstiches; B 6 Minuten nach dem Stich; C 32 Minuten nach dem Stich; D 1 Stunde nach dem Stiche; Zeitmarkierung = $^1/_2$ Minute: Quecksilbermanometer.

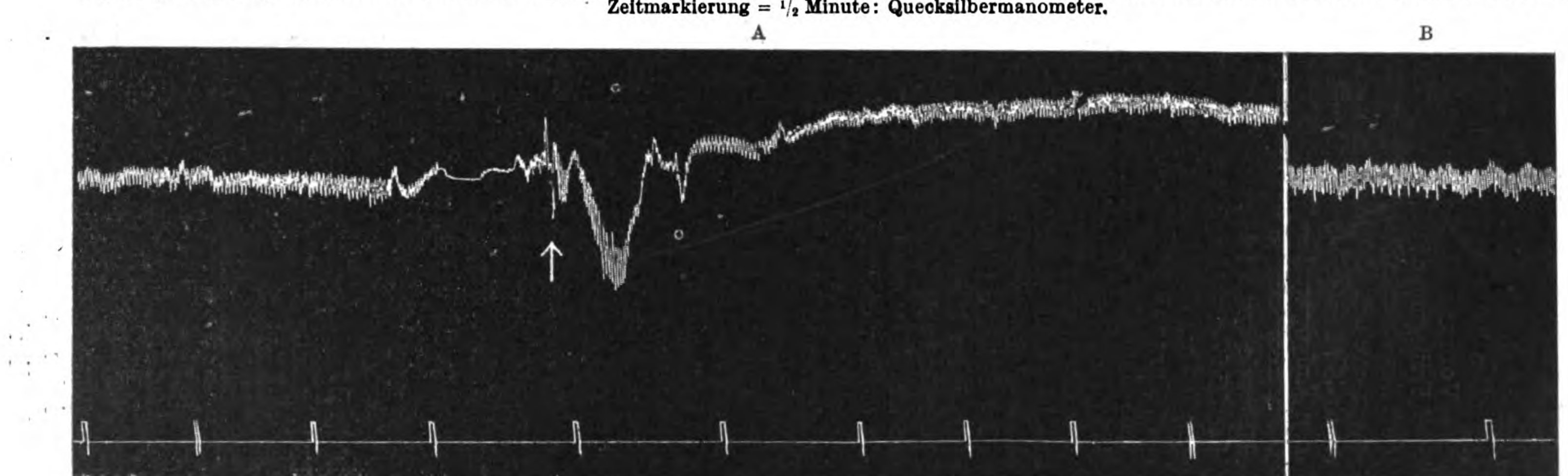


Fig. 10. (Versuch 26.) A Normaldruck und Wirkung des Zuckerstiches; B 17 Minuten nach dem Stiche; Zeitmarkierung = $^1/_2$ Minute; Quecksilbermanometer.

tion ergab sich, daß der Stich durch das Kleinhirn hindurch die richtige Stelle getroffen hatte (vgl. Fig. 7).

Versuch 23. Kaninchen 2150 g. $5^1/_2$ Stunden zuvor Präparation der Carotis und Freilegung der Membran. Blutdruck vor dem Stich 82 mm Hg. Sofort nach dem Stich starke Steigerung des Druckes, 1 Minute später ist mit 122 mm das Maximum erreicht. 20 Minuten nach dem Stich ist der Druck gleichmäßig bis 102, nach 40 Minuten bis auf 100 und nach 60 Minuten, am Ende des Versuches bis auf den Anfangswert = 84 mm abgesunken. Der Stich löst schwache krampfhafte Abwehrbewegungen und Nystagmus aus. Der Harn, der ausnahmsweise erst nach 1 Stunde und 26 Minuten geprüft wurde, reduziert stark. Bei der Sektion wird der Stich etwa 1 mm caudalwärts von der in der Fig. 7 wiedergegebenen Lage genau über der Mittellinie wiedergefunden.

Versuch 24. Kaninchen 1800 g. Vorbereitung 6 Stunden zuvor. Katheterisation. Normaldruck 80 mm. Der Stich ist von Krämpfen gefolgt, die 3 Minuten lang anhalten, Opisthotonus, Nystagmus. Der Blutdruck steigt wieder sofort schnell an, nach 2 Minuten ist er beim Maximum von 118 mm angelangt, er fällt nach 10 Minuten auf 96, bleibt für 20 Minuten auf dieser Höhe, am Ende der Stunde ist er wieder normal = 82 mm. Keine Steigerung der Diurese. Zwischen der 30. und der 40. Minute tritt Zucker im Harn auf, bis zum Ende der Stunde sind 0,07 g ausgeschieden (über Nacht folgt 1,2 g). Tier überlebt.

Versuch 25 (vgl. Fig. 8). Kaninchen 2300 g. Vorbereitung $3^1/_4$ Stunde vorher. Membran freigelegt. Anfangsdruck = 94 mm. Bei dem Stich, der krampfhafte Abwehrbewegungen auslöst, steigt er auf etwa 140 mm an, er sinkt verhältnismäßig rasch wieder ab, nach 30 Minuten ist er wieder normal. Der 55 Minuten nach dem Stich abgepreßte Urin reduziert stark (quantitativ nicht bestimmt). Über die Lage des Stiches informiert die Fig. 9.

Versuch 26 (vgl. Fig. 10). Kaninchen 2300 g. 4 Stunden vorher Freilegung der Membran. Bei dem Stich bleibt das Tier ganz ruhig, keine Krämpfe. Es folgt nur eine schwache Blutdrucksteigerung von 18 mm im Maximum, diese geht rasch vorüber und 17 Minuten nach dem Stich ist der Druck wieder normal. Zucker nach 1 Stunde vorhanden. Tier überlebt.

Diskussion der Versuche.

In der Regel folgt auf den Zuckerstich eine starke, etwa 15 Minuten bis 1 Stunde langanhaltende Drucksteigerung, die im Verlauf dieser Zeit gleichmäßig zur Norm absinkt. Die Blutdrucksteigerung ist zum Teil größer, als wir sie bei Adrenalininfusionen, die zur Glykosurie innerhalb einer Stunde führen, sahen. Haben wir also in der Drucksteigerung etwa eine Nebenwirkung des durch den Stich ausgeschütteten Adrenalins zu sehen?

2 Punkte machen dies unwahrscheinlich. Zunächst kommt die Drucksteigerung auch dann zustande, wenn der Stich unrichtig lag und keine Glykosurie bewirken konnte. Die bei solchen Fehlversuchen aufgenommenen Kurven unterscheiden sich nicht von den hier reproduzierten. Ein zweiter Punkt schließt es unseres Erachtens nach aus, daß das Adrenalin überhaupt an der Blutdrucksteigerung mitwirkt. Der Druckanstieg erfolgt auf den Stich meist außerordentlich rasch und schon nach wenigen Sekunden ist der Druck, wie auf Fig. 8 und Fig. 11 zu erkennen ist, auf der neuen Höhe angelangt. Meistens bleibt der Druck auf dem so schnell eingenommenen höheren Niveau stehen und es kommt nicht



zu sekundären Steigerungen (als Beispiel siehe Fig. 6). Das überaus schnelle Emporsteigen ist bei der Ausführung des Experimentes viel überraschender als es auf den Kurven zum Ausdruck kommt, oft genügen dafür einige wenige Pulsschläge. Falls Adrenalin den Blutdruck in die Höhe getrieben hätte, so würden die Kurven uns sagen, daß auf den am 4. Ventrikel gesetzten Reiz die Nebennieren mit einer Latenzzeit von nur einigen Sekunden das Adrenalin vermehrt ausschütten

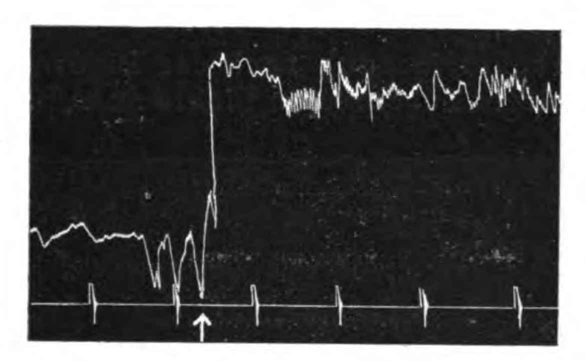


Fig. 11. Rascher Anstieg des Blutdruckes bei dem Zuckerstich. (Zeitmarkierung = 1/2 Minute und 70 mm Hg Quecksilbermanometer.)

und daß weiter die Mengen abgegebenen Adrenalins sofort ihr Maximum erreichen, sonst müßten wir regelmäßig sekundäre Blutdrucksteigerungen sehen. Bedenken wir nun aber, daß wir abgesehen von der Latenzzeit, die nach dem Zuckerstich bis zur Mobilisierung des Adrenalins notwendigerweise vergeht, mit einer 2. Latenz zu rechnen haben, die während der langen Passage des Adrenalins von der Nebennierenvene durch die Vena cava und den Lungenkreislauf bis an die peripheren Körperarterien verstreicht, so erscheint es sehr unwahrscheinlich, daß die Drucksteigerung mit Adrenalinwirkung überhaupt in Beziehung gebracht werden darf. Dies wird noch sicherer, wenn wir die Geschwindigkeit, mit der der Blutdruck nach dem Zuckerstich sein neues Niveau einnimmt, mit derjenigen vergleichen, die wir bei intravenöser Adrenalininjektion sehen. Ist die Anstiegsgeschwindigkeit bei der Piqûre größer, so ist damit bewiesen, daß die Drucksteigerung nicht auf einer physiologischen Adrenalininjektion in die Nebennierenvenen beruht. Wir injizierten zur Bestimmung der Anstiegsgeschwindigkeit bei intravenöser Adrenalininjektion die Adrenalinlösung in die Vena jugularis, der Weg von der Injektionsstelle bis zum Herzen war also kürzer als der von den Nebennieren bis dorthin. Die Dose betrug 1/50 mg, sie wurde in verschieden langer Zeit eingespritzt, die Dauer der Injektion wurde durch einen an dem Stempel angebrachten Kontakt automatisch registriert. Die Zeit bis zur Herstellung der maximalen Wirkung wechselte etwas, je nach der Geschwindigkeit, mit der eingespritzt wurde.

Dauer der Injektion:	Zeit bis zum Maximum der Steigerung:	Höhe der Drucksteigerung:
$1^1/_5$ Sek.	20 Sek.	50 mm Hg
2 „	22 „	38 „ „ (in der Spritze bleibt ein Rest zurück)
$2^2/_5$ „	26 „	40 mm Hg (vgl. Fig. 12).

Die gesuchte Zeit beträgt also bei Adrenalindosen, die eine Drucksteigerung von der Höhe, wie sie bei Zuckerstichen registriert wurde, bewirken, rund 20 Sekunden, d. h. sicher mehr, als bei den Stichen (vgl. Fig. 6 und 11).

Die Blutdrucksteigerung nach der Piqûre hat also mit vermehrter Adrenalinsekretion nichts zu tun.

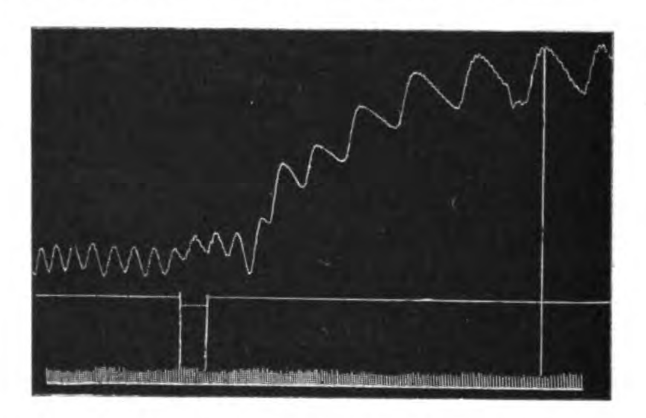


Fig. 12. 1/50 mg Adrenalin in 1 ccm physiolog. Kochsalzlösung wird in $2^2/_5$ Sekunden in die Iugularis injiziert. Erst nach 26 Sekunden ist das Maximum der Druckhöhe erreicht. Zeitmarkierung = $^1/_5$ Sekunden; Quecksilbermanometer.

Sie ist vielmehr die Folge einer Erregung des vasomotorischen Zentrums, dafür spricht besonders die Tatsache, daß in manchen Fällen vor der Steigerung eine Anfangssenkung des Blutdruckes zur Erscheinung kommt (siehe Fig. 10). Eine gleiche Blutdrucksteigerung wie bei der Piqûre ist von den Reizversuchen des von Nothnagel für den Warmblüter und von Heubel für den Kaltblüter nachgewiesenen Krampfzentrums bekannt. Bei dem Zuckerstich kommt es nun leicht zu gleichzeitiger Erregung dieses im caudalen Abschnitt der Medulla oblongata gelegenen Zentrums, oft werden starker Opisthotonus und Krämpfe beobachtet, die mit koordinierten Schwimm- oder Drehbewegungen usw. verlaufen. Die Erregbarkeit des Krampfzentrums erlischt in der Narkose, es war deshalb zu untersuchen, ob etwa der Zuckerstich am narkotisierten Tier noch wirksam ist, im positiven Falle war eine ungestörtere Blutdruckkurve zu erwarten.

4. Zuckerstich am narkotisierten Tier.

Als Narkotikum verwendeten wir Urethan, den Tieren war mindestens 1 Stunde vor dem Stich pro Kilo etwa $1^3/_4$ g subcutan injiziert

worden. In der Urethannarkose bleibt die Erregbarkeit des Piqûrezentrums voll erhalten, im Gegensatz zur tiefen Chloralnarkose, in der der Zuckerstich unwirksam ist:

Gewicht:	Zuckermenge in der 1. Stunde:	Weiterer Verlauf der Glykosurie:
1860 g	Fehling +, quantitativ nicht bestimmt	In den folgenden 3 Stunden 0,49 g Zucker
1400 g	Nach 25 Min. +; bis zur 60. Min. = 0,20 g	Nicht verfolgt
2360 g	Bis zur 50. Min. Z. frei; „ „ 60. „ 0,02 g	In den folgenden 20 Minuten = 0,04 g Z.

Alle Tiere reagierten im Moment des Stiches gar nicht.

Schon Starkenstein[1]) weist darauf hin, daß die Piqûre auch am narkotisierten Tier gelingt, er verwandte Paraldehyd und erhielt bei nicht zu großen Dosen reichliche Zuckerausscheidung nach dem Stich. (Die Urethannarkose allein bewirkt, wie wir uns in sehr vielen Versuchen überzeugten, in den angegebenen Dosen nie glykosurisch.)

Unsere Annahme, daß es gelingen müsse, in der Urethannarkose Blutdruckkurven von Zuckerstichtieren zu erhalten, bei denen der störende Einfluß der Miterregung des Krampf- und Vasomotorenzentrums in Fortfall kommt, wurde durch das Experiment bestätigt.

Bei den narkotisierten Kaninchen sahen wir nie die starke Blutdrucksteigerung, die am nicht narkotisierten Tier die Regel war. Unter den ausgeführten 11 Stichen sahen wir nur dreimal überhaupt noch eine Steigerung, aber diese war nur gering und sie ging rasch vorüber, und sie ist wohl durch die in der Narkose nicht stets vollkommen unterdrückte Erregbarkeit des Vasomotorenzentrums bedingt.

Als Beispiel für die geringe und flüchtige Drucksteigerung in jenen 3 Fällen sei folgender Versuch angeführt:

Versuch 27 (vgl. Fig. 13). Kaninchen 1600 g. Liegt seit fast 4 Stunden in Urethannarkose. Membran und Carotis freigelegt. Urin vor dem Stich zuckerfrei. Im Moment des Stiches kommt es zu einer geringen Blutdrucksteigerung, diese dauert nur 3 Minuten an, dann ist der Druck für den Rest der Stunde auf oder etwas unter dem Anfangswert. Von der 15. bis zur 60. Minute wird 0,12 g Zucker ausgeschieden. Der Stich lag über der Mittellinie etwa 2—3 mm kopfwärts vom Ende der Rautengrube.

Schon aus diesem Versuch ergibt sich mit Sicherheit, daß die Drucksteigerung am unnarkotisierten Tier auf Vasomotorenreizung beruht. Weiter ist zu bemerken, daß bei der Annahme, daß die im Versuch 27 registrierte geringe Steigerung auf einer Adrenalinausschüttung beruht, die Adrenalinwerte zu gering sind, um schon in so kurzer Zeit die Glykosurie zu bewirken.

Die weiteren Experimente lassen jede Drucksteigerung vermissen:

[1]) Starkenstein l. c.



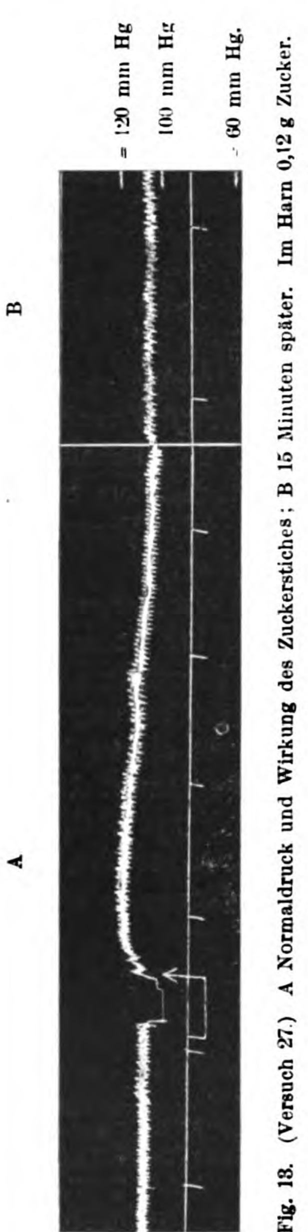
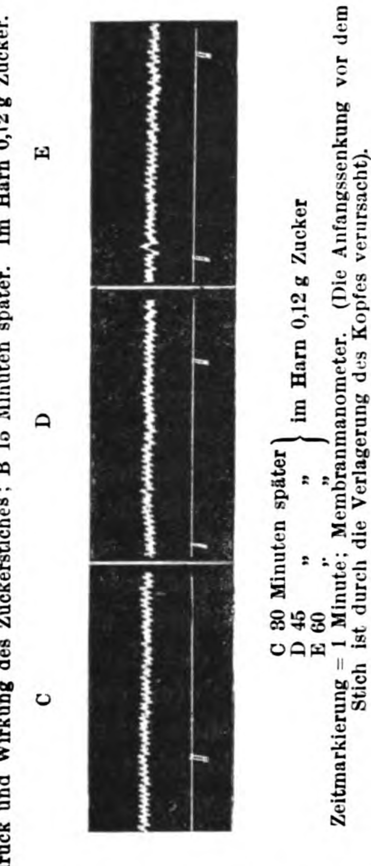


Fig. 13. (Versuch 27.) A Normaldruck und Wirkung des Zuckerstiches; B 15 Minuten später. Im Harn 0,12 g Zucker.



C 30 Minuten später }
D 45 „ „ } im Harn 0,12 g Zucker
E 60 „ „ }
Zeitmarkierung = 1 Minute; Membranmanometer. (Die Anfangssenkung vor dem Stich ist durch die Verlagerung des Kopfes verursacht).

Versuch 28 (vgl. Fig. 14). Kaninchen 1520 g. Urethan $1^1/_2$ Stunden vorher. Stich durch das Os occipitale. Der Blutdruck steigt in der folgenden Stunde nicht über den Anfangswert, er bleibt im Gegenteil dauernd etwas niedriger. Nach 55 Minuten tritt Zucker im Harn auf, das abgebundene Tier scheidet in den nächsten drei Stunden 0,11 g Z. aus. Der Stich geht durch das Kleinhirn und liegt in der Mitte der Rautengrube 1—2 mm links der Mittellinie.

Versuch 29 (vgl. Fig. 15). Kaninchen 1760 g. $1^1/_2$ Stunden vor dem Stich Urethaninjektion. Der Stich hatte dieselbe Lage wie auf Fig. 17, jedoch auf der linken Seite, er verursacht kein Steigen des Blutdruckes, dieser erreicht nach der anfänglichen durch die Drehung des Kopfes und das Auseinanderhalten der vorher gespaltenen Nackenmuskulatur herbeigeführten Senkung nach 1 Minute die Anfangshöhe wieder, im weiteren Verlauf des Versuches sinkt er langsam etwas ab. 30 Minuten nach dem Stich erschien Zucker, der aber in diesem Falle nicht mit Bestimmtheit als nur durch den Stich mobilisiert zu betrachten ist, da vor dem Stich einige kurze Adrenalininfusionen vorgenommen wurden, um den Einfluß derselben auf den Blutdruck des Versuchstieres festzustellen. Neben der Stichkurve ist das Ansteigen des Blutdruckes auf eine Infusion mit 2,8/1000 mg p. M. wiedergegeben; diese Menge hat eine starke Blutdrucksteigerung zur Folge.

Als besonders beweisend muß der folgende Versuch gelten:

Versuch 30 (vgl. Fig. 16). Kaninchen 1800 g. $1^1/_4$ Stunde vorher Urethaninjektion. Die mit dem Quecksilbermanometer geschriebene Blutdruckhöhe ist vor dem Stich 92 mm, nach dem nicht reproduzierten Stich steigt der Druck nach einer kleinen durch die Fixation des Kopfes bedingten Senkung in 3 Minuten bis genau auf die alte Höhe und nicht darüber, im weiteren Verlauf sinkt er um einige Millimeter ab. Nach 20 Minuten wird der bis dahin zuckerfreie Harn glykosurisch, bis zum Ende der Stunde werden über 0,5 g Zucker ausgeschieden, am

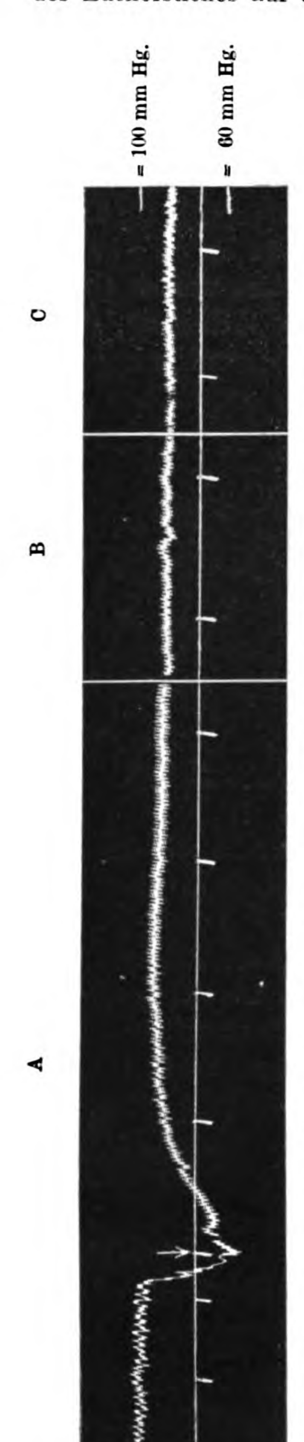


Fig. 14. (Versuch 28.) A: Zuckerstich bei ↓. B: $^1/_2$ Stunde nach dem Stich. C: 1 Stunde nach dem Stich. Zeitmarkierung = 1 Minute.



Fig. 15. (Versuch 29.) A: Normaldruck und Wirkung des Zuckerstiches. B: Beginn einer Infusion von 2,8/1000 mg Adrenalin pro Minute. Zeitmarkierung = 1 Minute. Membranmanometer.

folgenden Morgen sind im Urin weiter $1^1/_2$ g enthalten. Die Lage des Stiches war dieselbe wie sie auf Fig. 7 eingezeichnet ist.

Die hier nicht referierten übrigen Versuche hatten dasselbe Ergebnis, so daß sich zusammenfassend sagen läßt: Der in Urethannarkose ausgeführte Zuckerstich hat bis auf seltene Ausnahmen keine Blutdrucksteigerung zur Folge, auch dann nicht, wenn, wie bei dem letzten Versuch, sehr große Mengen von Zucker ausgeschieden werden ($^1/_2$ g in der ersten Stunde!). Hieraus ergibt sich aber mit Sicherheit, daß durch den Stich, wenn überhaupt, nur minimale Adrenalinmengen freige-

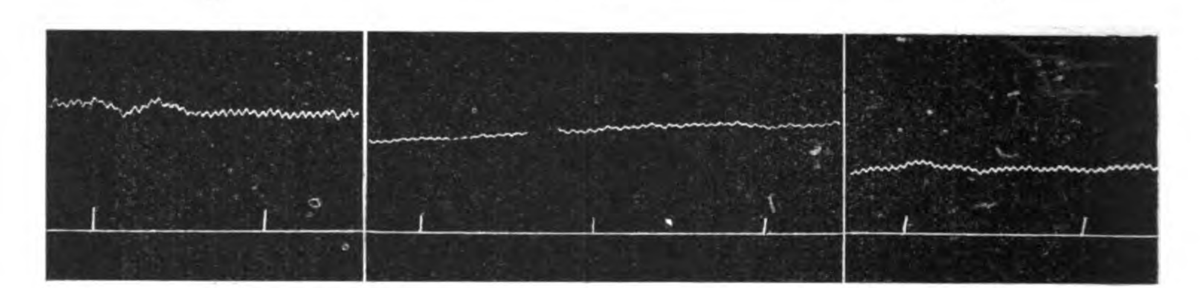


Fig. 16. (Versuch 30.) A: 3 Minuten vor dem Stich. B: 2 Minuten nach dem Stich (am Ende von B das Maximum des Blutdruckes nach dem Stich. C: 25 Minuten nach dem Stich. Zeitmarkierung = $^1/_2$ Minute und 64 mm Hg. Quecksilbermanometer.

macht werden, die nicht die Ursache der Glykosurie sein können. Der Zuckerstich wirkt also nicht durch Adrenalinhormonwirkung.

Dieses Ergebnis suchten wir auf zwei weiteren Wegen zu stützen. Einmal ersetzten wir den mechanischen Zuckerstich durch die einfacher auszuführende pharmakologische Reizung des Zuckerstichzentrums mit Diuretin und zweitens ersetzten wir den bisherigen Indikator auf Adrenalinsekretion, die Schreibung des Blutdruckes, durch die Registrierung der Bewegungen eines anderen adrenalinempfindlichen Organes. Wir schrieben statt (oder neben) dem Blutdruck die Tätigkeit des Darmes der Zuckerstichtiere.

5. Verhalten des Blutdruckes bei glykosurisch wirksamen intravenösen Diuretininjektionen.

Nishi[1]) konstatierte, daß die Diuretinglykosurie demselben Mechanismus folgt wie der Zuckerstich. Diuretin ist ebenfalls an dem nebennierenlosen Kaninchen unwirksam und man nimmt deshalb für das Zustandekommen des glykosurischen Effektes ebenso eine Adrenalinausschüttung an wie für den Zuckerstich. Besteht diese Theorie zu

[1]) Nishi l. c.

recht, so ist bei Diuretininjektionen eine Blutdrucksteigerung zu erwarten. Am unnarkotisierten Tier lassen sich solche Versuche nicht ausführen, da die stark alkalisch reagierende Diuretinlösung reizend wirkt und die Tiere außerordentlich unruhig werden. Nun wirkt Diuretin auch noch in der Urethannarkose ebenso wie es für den Stich gefunden wurde. In 5 Versuchen schieden Kaninchen, die seit mindestens einer Stunde in Narkose lagen, auf die intravenöse Injektion von 0,5 g Diuretin (Knoll) innerhalb der ersten Stunde nur einmal geringe quantitativ nicht meßbare Spuren von Zucker aus, in den anderen Versuchen 0,02 g, 0,24 g, 1,21 g und 1,22 g, in der Regel also sehr große Mengen.

Wegen der stark alkalischen Reaktion der Lösungen muß bei der Blutdruckschreibung sehr langsam injiziert werden, sonst kommt es zu einer starken durch primäre Herzwirkung bedingten Blutdrucksenkung.

Versuch 31 (vgl. Fig. 17) sei als Beispiel angeführt. Kaninchen 2200 g. Auf die Injektion von 0,5 g Diuretin in 10 ccm physiologischer NaCl-Lösung sinkt der Blutdruck um 13 mm ab, bleibt für 34 Minuten auf dem gleichen Niveau, steigt dann bis zum Ende der Stunde auf die Anfangshöhe an. Im Harn sind am Ende der Stunde 0,51 g Zucker enthalten.

Ebensowenig wie in diesem Experiment trat in einigen weiteren Versuchen auf die langsame Diuretininjektion eine Steigerung des Blutdruckes ein.

Die Diuretinversuche lassen also denselben Schluß zu, wie die Zuckerstichversuche: es werden keine meßbaren Mengen Adrenalin sezerniert und da ohne solche eine Adrenalinglykosurie in einer Stunde nicht zustande kommt, wirkt Diuretin ebenfalls nicht über dem Umweg einer Adrenalinausschüttung.

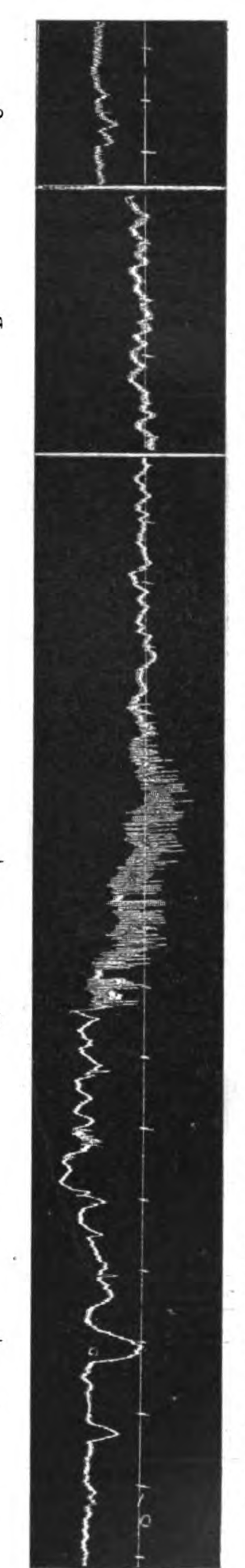


Fig. 17. (Versuch 31.) Injektion von 0,5 g Diuretin in 10 ccm physiolog. Kochsalzlösung in die Iugularis. Dauer derselben 8 Minuten; B 35 Minuten später, C 1 Stunde später. Zeitmarkierung = 1 Minute und 70 mm Druck. Quecksilbermanometer.

6. Verhalten der Darmtätigkeit bei dem Zuckerstich und bei Diuretininjektion.

Neben dem Blutdruck zeigt der in situ belassene Darm der Kaninchen eine große Empfindlichkeit gegen Adrenalin, und wir versuchten deshalb, ob sich an der Tätigkeit dieses Organes eine Adrenalinabgabe auf Reizung des Zuckerstichzentrums feststellen ließe. Die Darmschreibung erfolgte nach einer von dem einen von uns an anderer Stelle[1]) publizierten Methode: in die eröffnete Bauchwand wird ein

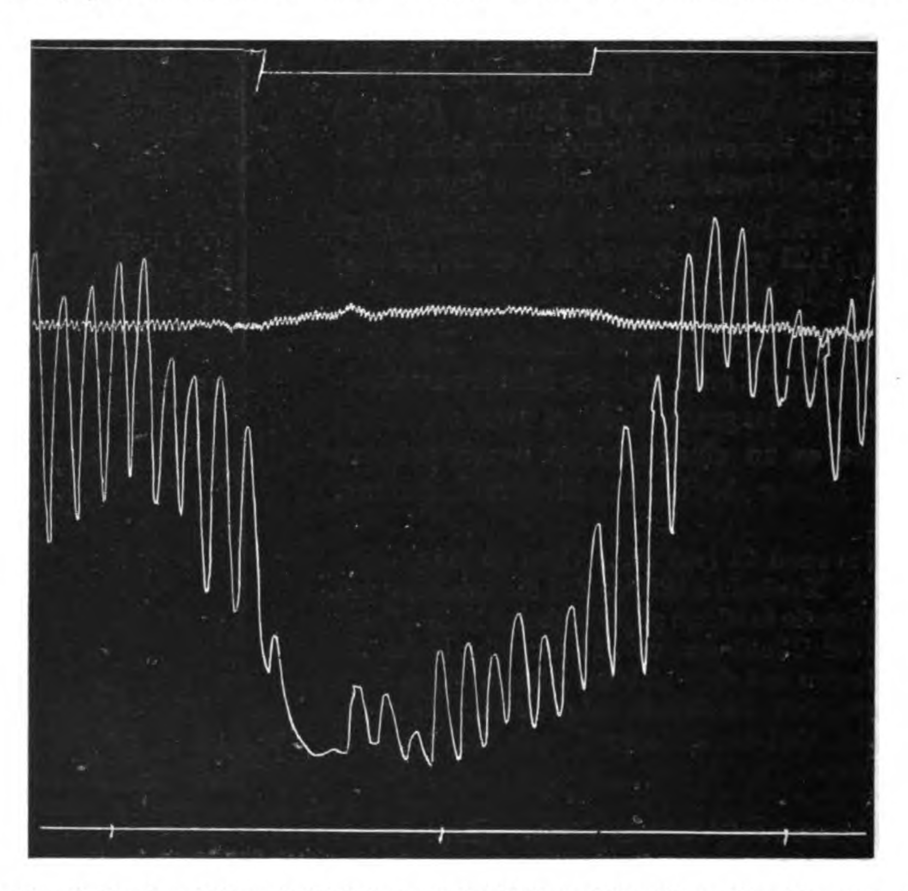


Fig. 18. Blutdruck und Darm bei Infusion von 1·8/1000 mg Adrenalin p. Min.: Hemmung des Darmes. Zeitmarkierung 1 Minute. Membranmanometer. Die Darmkurve ist 1/2 cm nach rechts zu verschieben.

Metallring eingenäht, in diesen fügt man einen Glasschlot ein, aus dem ein am Darm befestigter Faden zu dem Registrierhebel geleitet wird, nachdem 2 Punkte der Dünndarmschlinge am unteren Rand des Ringes fixiert worden sind. Durch den Schlot wird die Bauchhöhle mit körperwarmer Ringerlösung angefüllt. Der Darm schreibt mit dieser Methode seine Bewegungen stundenlang auf.

[1]) P. Trendelenburg. Zeitschrift für Biologie 1913.

Die erzielten Resultate waren nicht befriedigend, denn die Empfindlichkeit des Darmes gegen Adrenalin ist individuell sehr verschieden. In manchen Fällen tritt die hemmende Adrenalinwirkung schon bei Infusionsmengen auf, die den Blutdruck nicht oder nur eben sichtbar beeinflussen, d. h. bei Minutenmengen, die unter 1/1000 mg liegen. Meistens aber ist die Empfindlichkeit des Darmes eine viel schlechtere, so daß selbst stark blutdrucksteigernde Adrenalinmengen weder den Tonus des Darms senken noch die Kontraktion unterdrücken. Fig. 18 und 19 sind Beispiele für die individuellen Verschiedenheiten: Im ersteren Fall setzt 1/500 mg p. M. den Tonus stark herab, im anderen dagegen ist mehr wie die vierfache Menge ohne jede Wirkung.

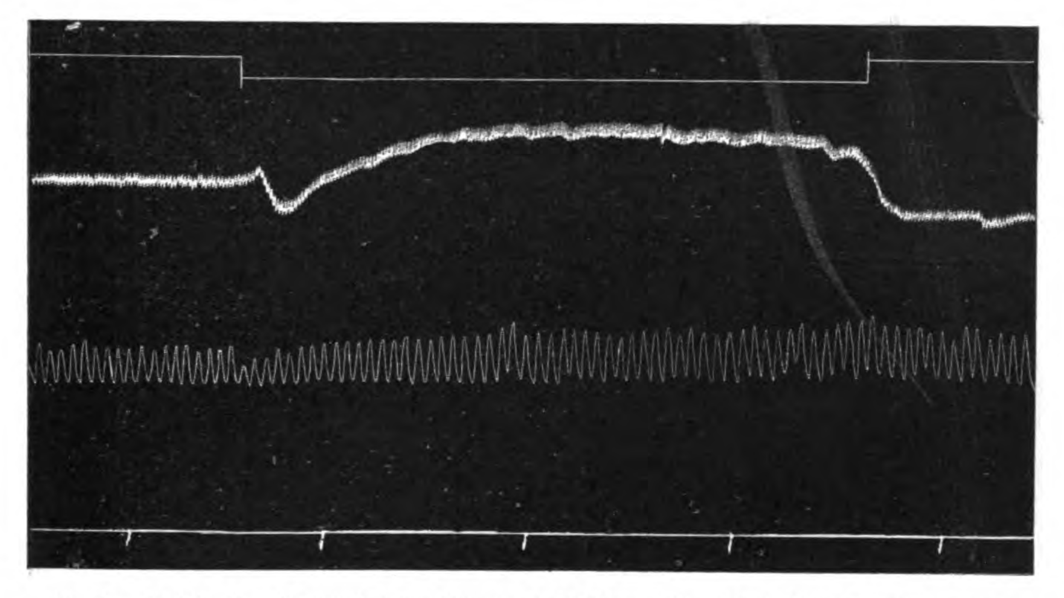


Fig. 19. Blutdruck und Darm bei Infusion von 8 · 5/1000 mg Adrenalin p. Min.: Keine Hemmung des Darmes trotz starker Blutdrucksteigerung. Membranmanometer, Zeitmarkierung 1 Minute.

Bisher wurden vergleichende Bestimmungen der Adrenalinschwellenwerte am Blutdruck und Darm nur von Hoskins und Mc. Clure[1]) publiziert. Diese Autoren geben an, daß die Schwelle der am Darm wirksamen Dosen die kleinere sei. Nach unseren Ergebnissen stimmt dies nur für einen Teil der Fälle, meistens liegt sie weit über dem Blutdruckschwellenwerte. Es scheinen dabei Rassenunterschiede im Spiel zu sein, denn die sogenannten japanischen Kaninchen waren besonders unempfindlich gegen die Adrenalinwirkung.

Wir konnten also nur dann einen Einfluß des Zuckerstiches auf die Darmtätigkeit erwarten, wenn es zu einer plötzlichen hochgradigen

[1]) R. G. Hoskins und C. W. Mc Clure. The comparative sensitiveness of bloodpressure and intestinal peristalsis to epinephrin. Americ. jounal of Physiology. 1912. Bd. 31, S. 59.

Ausschüttung von Adrenalin käme. Daß dies nicht der Fall ist, bestätigen die Darmversuche: Es trat nie eine Hemmung auf, meistens dagegen geriet der Darm sofort nach dem Stich in vermehrte Tätigkeit, wie Fig. 20 an einem allerdings wenig adrenalinempfindlichen Darm zeigt.

Ebenso kommt es bei der Diuretinreizung des Zuckerstichzentrums nicht zu einer Darmhemmung durch etwa abgegebenes Adrenalin.

Bei der intravenösen Injektion von Diuretin gerät der Darm regelmäßig in eine starke Erregung unter Zunahme seines Tonus, wie aus Fig. 21 zu erkennen ist. Diese Erregung des Darmes kann durch Adrenalin in kleinen Mengen unterdrückt werden, sie würde also nur von sehr

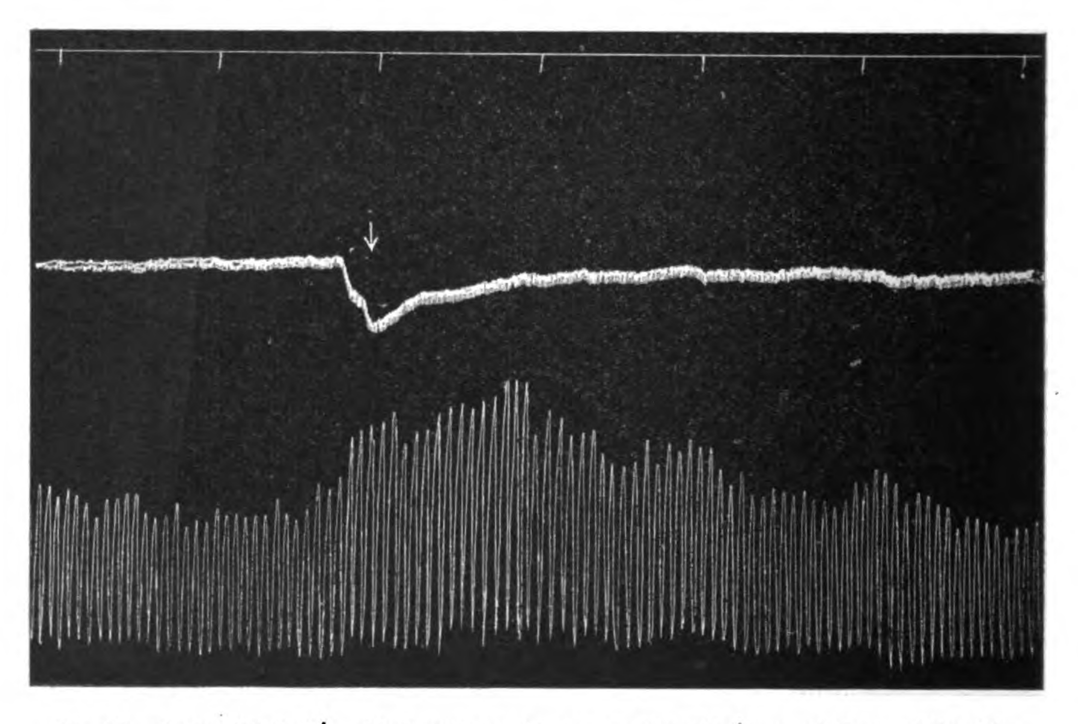


Fig. 20. Zuckerstich bei ↓. Die Darmkurve ist $^1/_2$ cm nach rechts zu verschieben. Zeitmarkierung: $^1/_2$ Minute. Membranmanometer.

kurzer Dauer sein können, wenn durch Diuretin aus den Nebennieren Adrenalin in größerer Menge abgegeben würde. In dem Versuch, von dem die Fig. 21 stammt, hatte nun die Diuretininjektion eine Tonuszunahme zur Folge, die über die ganze Versuchsstunde anhielt, obgleich an diesem Tier die Infusion von 1,8/1000 mg Adrenalin p. M. eine sofortige maximale Erschlaffung des Darmes bewirkte (vgl. Fig. 18 mit einem Kurvenstück, das direkt an das Mittelstück der Fig. 21 anschließt.) Es folgt also, daß nach der intravenösen Injektion von $^1/_2$ g Diuretin im Verlaufe einer Stunde keine Adrenalinmengen mobilisiert worden sind, die größer als etwa 1/500 mg p. M. sind. Beachtenswert

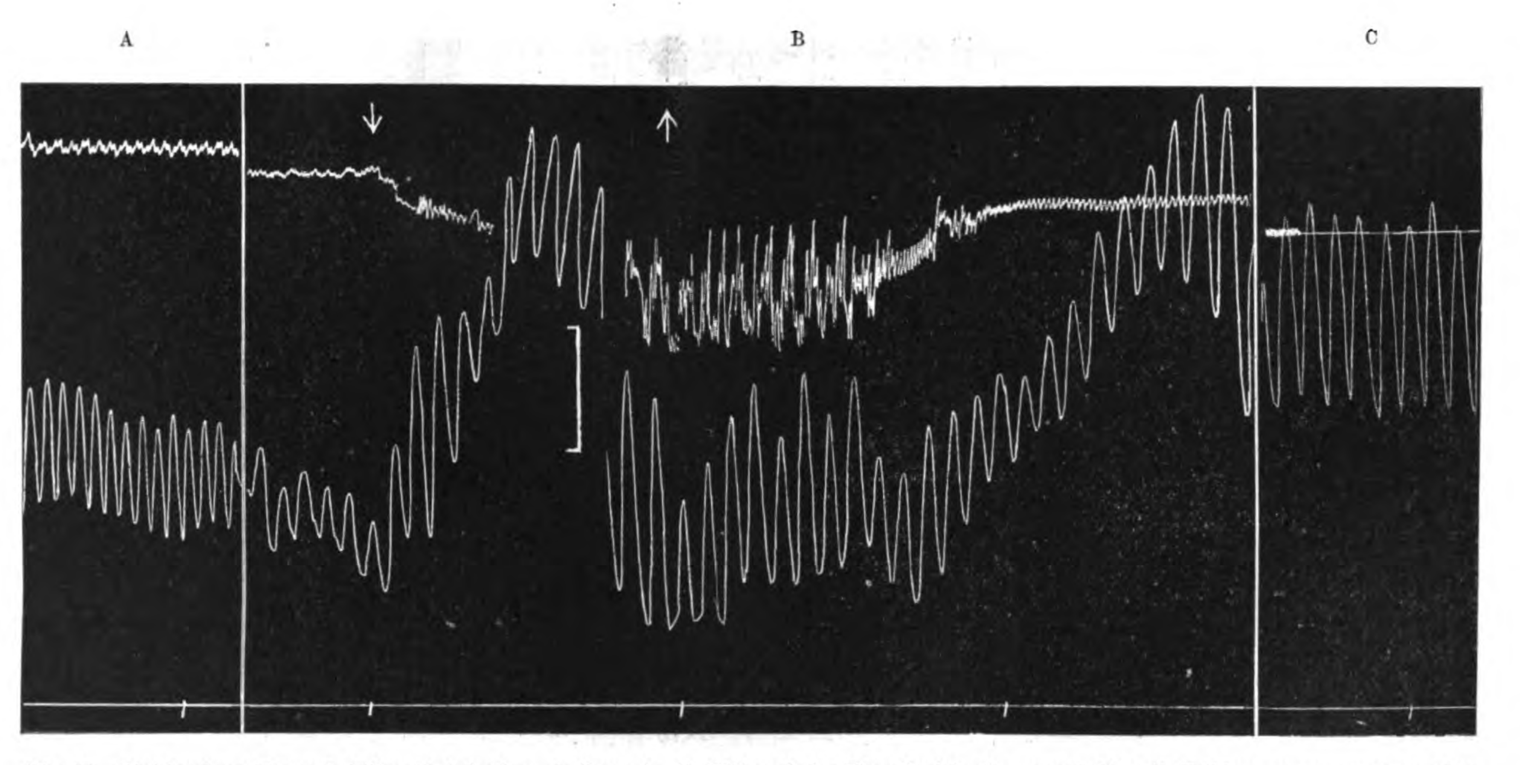


Fig. 21. Blutdruck und Darm bei Diuretin injection. A. Normal. B. Während der Diuretin injection von 0,125 g (3. Teildose von zusammen 0,5 g) gerät der Darm in Erregung. Die Darmschreibung wurde bei dem senkrechten Striche verstellt. C. 1 Minute nach der ersten, 35 Minuten nach der letzten Diuretin Teildose: Der Blutdruck ist nicht gesteigert, der Darm nicht gehemmt. Zeitmarkierung: 1 Minute. Abbildung 18 stammt von demselben Versuch.

ist bei dem Versuch von Fig. 21 das Verhalten des Blutdruckes. Dieser zeigt wiederum keine Steigerung.

Unsere Darmversuche halten wir wegen der erwähnten Inkonstanz der Reaktion des Darmes auf die Adrenalininfusionen und wegen der Schwere des operativen Eingriffes nicht für so beweisend, wie die Blutdruckversuche, aber sie schließen es jedenfalls aus, daß es auf die Reizung des Zuckerstichzentrums zu einer plötzlichen Abgabe großer Adrenalinmengen aus der Nebenniere kommt.

Zusammenfassung.

Die gleichmäßige Infusion von Adrenalin in die Vene von Kaninchen führt nur dann zu einer Glykosurie innerhalb einer Stunde, wenn die Adrenalinminutenmenge über 1,3/1000 mg beträgt. Aber erst bei Minutenmengen, die über 1/500 mg liegen, tritt die Glykosurie so regelmäßig ein, wie sie bei dem Zuckerstich beobachtet wird. 1/500 mg Adrenalin p. M. verursacht immer eine sehr erhebliche Blutdrucksteigerung; wenn also das Auftreten von Zucker nach der Piqûre die Folge einer Adrenalinausschüttung aus den Nebennieren ist, kann der Zuckerstich nicht ohne Blutdrucksteigerung verlaufen.

Die am Blutdruck des nicht narkotisierten Kaninchens bei Zuckerstich regelmäßig beobachtete Druckzunahme kann nicht durch Adrenalin hervorgebracht sein, da ihre Latenzzeit zu klein ist; sie erfolgt durch Mitreizung des Krampf- und Vasomotorenzentrums. Diese störende Nebenwirkung des Zuckerstiches läßt sich durch Narkose der Tiere mit Urethan ausschalten. Am narkotisierten Tier wirkt der Zuckerstich und die gleich wirkende Diuretininjektion glykosurisch ohne den Blutdruck zu steigern.

Hieraus wird geschlossen, daß die Zuckerstichglykosurie nicht eine Hormonwirkung des aus den Nebennieren ausgeschütteten Adrenalins ist. Falls es überhaupt zu einer Adrenalinmehrsekretion kommt, ist diese zu gering, um die Glykosurie herbeizuführen. Die ausschlaggebende Bedeutung beim Zustandekommen der Zuckermobilisation in der Leber ist der direkten nervösen Erregung der Leberzellen zuzuschreiben. Auf die Frage, wie diese bei der Nebennierenexstirpation unterbrochen oder gehemmt wird, ist eine Antwort zur Zeit noch nicht zu geben.



Pharmakologische Untersuchungen über die wirksamen Bestandteile der Hypophyse.

Von

Hermann Fühner.

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.)

Mit 33 Textfiguren.

(*Eingegangen am 23. April 1913.*)

Inhaltsübersicht.

Oliver und Schäfer[1]) als erste beschrieben im Jahre 1895 die Tatsache, daß wässerige Extrakte aus der Hypophyse Blutdrucksteigerung ähnlich derjenigen durch Nebennierenextrakte hervorrufen, daß diese Steigerung aber von längerer Dauer ist als bei letzteren. Weiterhin zeigte Howell, daß lediglich Extrakten aus dem Hinterlappen des Organs, dem sog. Infundibularteil (Neurohypophyse), diese Eigenschaft zukommt. Er machte fernerhin die wichtige Beobachtung, daß bei intravenöser Injektion nur die erste Dose intensive Blutdrucksteigerung bewirkt, während spätere Gaben in dieser Richtung mehr oder weniger unwirksam sind. Daß Hypophysenextrakte neben der Blutdrucksteigerung Blutdrucksenkung bewirken, wurde von Schäfer und Vincent beschrieben und auf das Vorhandensein einer blutdrucksenkenden Substanz neben einer blutdrucksteigernden zurückgeführt.

Eine sehr eigentümliche Beeinflussung der Atmung durch Hypo-

[1]) Zur Literatur ohne Quellenangabe vgl. Swale Vincent, Innere Sekretion und Drüsen ohne Ausführungsgang. Ergebnisse d. Physiologie **11**, S. 230. 1911; ferner Carl J. Wiggers, The Physiology of the Pituitary Gland and the Actions of Its Extracts. Amer. Journ. of the Medical Sciences. April 1911.



physenextrakte habe ich[1]) vor einiger Zeit beobachtet und gemeinsam mit O. Pankow[2]) weiter untersucht.

Auf die therapeutisch wichtige Tatsache, daß Hypophysenextrakte Uteruskontraktionen hervorrufen, hat als erster Dale (1906) hingewiesen. Von Frankl-Hochwart und Fröhlich[3]) studierten diese Wirkung eingehender im Tierversuch. Auch die Funktion anderer Organe wie Darm, Nieren usw. wird durch Hypophysenextrakte beeinflußt, Wirkungen, auf die hier jedoch nicht eingegangen werden soll, da sie in nachstehender Untersuchung keine Berücksichtigung fanden.

Versuche, aus der Hypophyse die wirksame Substanz zu isolieren, sind schon von verschiedenen Autoren wie Schäfer und Vincent, Dale, Cyon unternommen worden. Cyon[4]) isolierte eine organische Phosphorverbindung, welche in Alkohol und Äther löslich ist und vorzugsweise die Herzschläge verstärkt. Die blutdrucksteigernde Wirkung der Hypophysenextrakte soll nach diesem Autor einem eiweißhaltigen Bestandteil des Organs zukommen. Ein physiologisch wirksames krystallinisches Produkt hat B. A. Houssay[5]) aus Hypophysenextrakten dargestellt. Er gewann dasselbe dadurch, daß er Hinterlappen von Rinderhypophysen mit destilliertem Wasser auskochte, das Eiweiß mit Bleiacetat ausfällte, das Blei aus dem Filtrat durch Schwefelwasserstoff entfernte und die Flüssigkeit im Vakuum eindampfte. Es hinterblieb ein krystallinischer Rückstand, welcher nach Houssay die wirksame Substanz der Hypophyse darstellt. Nach den neueren Erfahrungen dürfte jedoch beim Fällen des Eiweißes mit Bleiazetat nicht nur dieses, sondern auch ein großer Teil der wirksamen Substanzen ausgeschieden werden, die dadurch verloren gehen. Ferner sind in der vom Eiweißniederschlag getrennten Flüssigkeit, welche im Vakuum eingedampft wird, nicht nur die wirksamen, sondern auch die an der Gebärmutter unwirksamen Substanzen enthalten, so daß dieses Verfahren für eine Reindarstellung der wirksamen Bestandteile des Infundibularteils ungeeignet erscheint.

---

[1]) H. Fühner, Das Pituitrin und seine wirksamen Bestandteile. Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 853.

[2]) O. Pankow, Über die Wirkungen des „Pituitrin" (Parke Davis & Co.) auf Kreislauf und Atmung. Archiv f. d. ges. Physiol. **147**, 89. 1912.

[3]) L. v. Frankl-Hochwart und A. Fröhlich, Zur Kenntnis der Wirkung des Hypophysins (Pituitrins Parke Davis & Co.) auf das sympathische und autonome Nervensystem. Archiv f. experm. Pathol. u. Pharmakol. **63**, 347. 1910.

[4]) E. v. Cyon, Die Verrichtungen der Hypophyse. Erste Mitteilung. Archiv f. d. ges. Physiol. **71**, 440. 1898. — Die physiologischen Herzgifte. II. Teil. Ibid. **73**, 370. 1898. — Die physiologischen Verrichtungen der Hypophyse. Ibid. **81**, 294. 1900.

[5]) B. A. Houssay, Le principe actif des extraits hypophysaires. Revista de la Sociedad Médica Argentina 1911, S. 268. (Buenos Aires.)



Zuletzt beschäftigten sich Engeland und Kutscher[1]) mit der Chemie der Hypophyse. Sie konnten aus den wässerig-alkoholischen Extrakten neben dem indifferenten Guanin Cholin isolieren, welchem sowohl Blutdruck- wie Gebärmutterwirkung zukommt und außerdem in geringer Menge eine Base, welche keine Blutdruckwirkung an Kaninchen und Katze, hingegen Uteruswirkung besitzt. Diese Base wird durch Phosphorwolframsäure gefällt, nicht hingegen durch Sublimat, Platinchlorid und Pikrolonsäure. Die mit dem Produkt angestellte Biuretreaktion und die Diazoreaktion nach Pauly fielen negativ aus.

Seit über Jahresfrist haben sich im wissenschaftlichen Laboratorium der Farbwerke vorm. Meister Lucius und Brüning in Höchst am Main mehrere Herren mit der Isolierung und Reindarstellung der wirksamen Substanzen der Hypophyse beschäftigt. Über die nunmehr zu einem gewissen Abschluß gelangten Untersuchungen konnte ich[2]) an anderer Stelle schon kurz berichten. Als Ergebnis derselben sei hier wiederholt, daß es gelungen ist, aus dem vollkommen enteiweißten Extrakt eine schwach gelbgefärbte kristallisierte Substanz darzustellen, die von den Höchster Farbwerken unter der Handelsbezeichnung „Hypophysin" in Lösung 1:1000 abgegeben wird. Das Hypophysin, welchem die Gesamtwirkungen der Hypophysenextrakte auf die Gebärmutter, auf Blutdruck und Atmung zukommen, ist weder mit dem phosphorhaltigen Produkt von Cyon noch mit der krystallinischen Substanz von Houssay identisch.

Nachstehend soll unter kurzer Wiederholung des über die Chemie des Hypophysins bisher Bekanntgewordenen eingehender über meine Tierversuche mit dem Produkt und seinen Bestandteilen berichtet werden.

I. Chemische Ergebnisse.

Vollständig von Eiweiß befreite Auszüge aus dem Hinterlappen von Rinderhypophysen geben mit Phosphorwolframsäure einen Niederschlag. Dieser wird abfiltriert und mit Baryt zerlegt. Der überschüssige Baryt wird mit Schwefelsäure entfernt und die schwefelsaure Lösung im Vakuum bis zur Krystallisation eingedampft. Auf diese Weise erhält man eine gelblich gefärbte Substanz, das Hypophysin, welches ein schwefelsaures Salz in gut ausgebildeten Krystallen vorstellt, die sich leicht mit schwach saurer Reaktion in Wasser lösen. Die Krystalle sind schwer löslich in Alkohol, Aceton, Essigäther usw. Die wässerige Lösung dieser krystallisierten Substanz ist optisch aktiv, indem sie das

[1]) R. Engeland und Fr. Kutscher, Über einige physiologisch wichtige Substanzen. I. Mitteilung. A. Die physiologisch wirksamen Extraktstoffe der Hypophyse. Zeitschr. f. Biol. 57, 527. 1912.

[2]) H. Fühner, Über die isolierten wirksamen Substanzen der Hypophyse. Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 11, S. 491.



polarisierte Licht nach links dreht. Setzt man der alkalischen Lösung der Substanz diazotierte Sulfanilsäurelösung zu, so entsteht eine Rotfärbung (Paulysche Reaktion). In alkalischer Lösung gibt das krystallisierte Produkt mit Kupfersulfatlösung Violettfärbung (Biuretreaktion).

Was die weiteren chemisch-physikalischen Eigenschaften des Hypophysins anbelangt, so sei erwähnt, daß es sich sowohl in Säuren wie auch in Alkalien löst. Mit Natronlauge in Berührung gebracht scheidet sich bereits in der Kälte eine flüchtige Aminbase ab. Löst man die Substanz in Wasser, versetzt die wässerige Lösung mit Baryt, um die Schwefelsäure zu entfernen, und dampft das Filtrat vorsichtig im Vakuum ein, so erhält man einen gut krystallisierenden Körper von basischem Charakter, der sich leicht mit stark alkalischer Reaktion in Wasser löst, dagegen schwer löslich ist in Alkohol, Aceton, Essigäther usw. Die auf diese Weise erhaltene freie Hypophysinbase gibt ebenfalls die Paulysche und die Biuretreaktion.

Trotz des einheitlichen Eindrucks, welchen das Hypophysin macht, konnte es bei weiterer Untersuchung durch mehrmalige fraktionierte Fällung in verschiedene Bestandteile zerlegt werden, die sich in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften gut voneinander unterscheiden:

1. Ein farbloses, gut krystallisierendes schwefelsaures Salz (Präparat Nr. 947 F. 60), das sich leicht in Wasser mit neutraler Reaktion löst und schwer löslich ist in Alkohol, Aceton und Essigäther. Es ist optisch aktiv (linksdrehend $[\alpha]_D = -54{,}02°$) und verkohlt beim Erhitzen auf höhere Temperatur ohne zu schmelzen. Die Paulysche und die Biuretreaktion sind positiv. Mit Pikrinsäure bildet dieser Körper ein in Wasser schwer lösliches Salz.

2. Es wurde ferner ein Körper erhalten, welcher ein gut krystallisiertes, farbloses, schwefelsaures Salz (Präparat Nr. 947 F. 61) liefert, das sich leicht mit schwach saurer Reaktion in Wasser löst und ebenfalls schwer löslich ist in Alkohol, Aceton, Essigäther usw. Das optische Drehungsvermögen dieses Präparates beträgt $[\alpha]_D = -27{,}17°$; es zersetzt sich beim Erhitzen bei 198—200° C und gibt die Paulysche und die Biuretreaktion. Im Gegensatz zu dem unter 1. beschriebenen Körper bildet diese Substanz ein in Wasser leicht lösliches Pikrat. Bringt man diesen isolierten Körper mit Alkalien in Berührung, so spaltet sich momentan eine flüchtige Aminbase ab.

3. Als dritter Körper konnte ein krystallisiertes, schwach gelbgefärbtes schwefelsaures Salz (Präparat Nr. 947 F. 62) isoliert werden, welches sich allerdings nur in sehr geringer Menge vorfand. Es ist leicht löslich in Wasser und Methylalkohol mit schwach saurer Reaktion. Schwer löslich ist dieser Körper in absolutem Alkohol, Aceton und Essig-

äther. Das polarisierte Licht wird von ihm nach links abgelenkt, und zwar beträgt das Drehungsvermögen $[\alpha]_D = -39{,}25^\circ$. Beim Erhitzen zersetzt sich der Körper bei 185—186° C. Die Paulysche und die Biuretreaktion fallen positiv aus. Mit Pikrinsäure erhält man ein in Wasser leicht lösliches Salz.

4. Die Mutterlauge, welche nach der fraktionierten Fällung der drei soeben beschriebenen Substanzen zurückbleibt, ergibt nach vorsichtigem Eindampfen im Vakuum eine spröde, glasartige und hygroskopische Masse, die sich leicht in Wasser und Methylalkohol, schwer in Essigäther und Aceton löst (Präparat Nr. 947 F. 63). Die Lösung dieser Substanz zeigt ein optisches Drehungsvermögen von $[\alpha]_D = -21{,}26^\circ$ und gibt die Paulysche Reaktion, nicht aber die Biuretreaktion. Aus der Mutterlauge konnte neuerdings noch ein gelber, krystallisierter, neutraler Körper (Präparat Nr. 947 F. 63 A) isoliert werden, der sich leicht in Wasser und Alkohol, schwer in Äther, Aceton und Essigäther löst. Das Präparat dreht in wässeriger Lösung das polarisierte Licht nach rechts ($[\alpha]_D = +5{,}99^\circ$) und gibt weder die Paulysche noch die Biuretreaktion. Der Zersetzungspunkt liegt bei 95—96° C. Das Präparat gibt mit Pikrinsäure eine in Wasser schwer lösliche Verbindung.

Das Filtrat, welches nach dem Abfiltrieren des oben erwähnten Phosphorwolframsäureniederschlages zurückbleibt, wurde ebenfalls einer genauen chemischen Prüfung unterzogen. Auch hieraus konnten durch wiederholte fraktionierte Fällung, z. B. mit Alkohol oder Aceton, vier verschiedene zum Teil gut krystallisierende Körper erhalten werden, die nachstehend unter Nr. 5—8 aufgezählt sind.

5. Es wurde nach dieser Methode aus dem Filtrat des Phosphorwolframsäureniederschlags zunächst ein farbloser, in Wasser, Alkohol und Äther schwer löslicher Körper (Präparat Nr. 947 F. 64) erhalten, dessen Lösungen neutrale Reaktionen aufweisen. Krystallisiert man diesen Körper aus Wasser um, so zeigt er einen Zersetzungspunkt von 283° C. Er gibt die Paulysche, aber nicht die Biuretreaktion, und wird aus seinen Lösungen durch Phosphorwolframsäure nicht ausgefällt. Er ist optisch aktiv, und zwar dreht die salzsaure Lösung das polarisierte Licht nach links.

6. Die zweite Fraktion ergab ein schwach gelbgefärbtes, schwefelsaures Salz (Präparat Nr. 947 F. 65), welches sich mit schwach saurer Reaktion leicht in Wasser und schwer in Alkohol, Aceton usw. löst. Sein Zersetzungspunkt liegt bei 234—235° C. Dieser Körper ist ebenfalls optisch aktiv, indem er in wässeriger Lösung das polarisierte Licht nach links dreht. Mit Phosphorwolframsäure kann er aus konzentrierter Lösung ausgefällt werden, jedoch löst er sich im Überschuß des Fällungsmittels wieder auf.

7. Aus dem Filtrat des Phosphorwolframsäureniederschlages konnte



ferner eine Säure (Präparat Nr. 947 F. 54) isoliert werden, die ein ausgezeichnetes Krystallisationsvermögen besitzt und sich mit saurer Reaktion leicht in Wasser, schwer in Alkohol, Äther, Essigäther usw. löst. Die Säure ist sowohl in Alkalien wie auch in Säuren löslich und gibt die Paulysche Reaktion nicht. Sie ist optisch aktiv, und zwar dreht sie das polarisierte Licht in wässeriger Lösung nach links. Aus wässerigen Lösungen kann diese Säure durch Quecksilberacetat gefällt werden, nicht aber durch Phosphorwolframsäure. Ihr Zersetzungspunkt liegt bei 152—154° C.

8. Die Mutterlauge (Präparat Nr. 947 F. 66), welche nach der Isolierung der unter 5, 6 und 7 beschriebenen Präparate zurückbleibt, ergibt, wenn man sie im Vakuum vorsichtig eindampft, ein gelbes, sprödes, hygroskopisches Produkt, welches sich leicht in Wasser und Alkohol, schwer in Essigäther und Aceton löst. Auch dieses Produkt besitzt in wässeriger Lösung optisch aktive, links drehende Eigenschaften und gibt mit Phosphorwolframsäure einen Niederschlag, der sich ebenfalls im Überschuß des Fällungsmittels wieder auflöst.

Es gelang demnach den eiweißfreien Auszug der Hypophyse in acht verschiedene Bestandteile zu zerlegen, von denen die vier erstaufgeführten zusammen das „Hypophysin" des Handels bilden.

II. Versuche an Blutdruck und Atmung.

Die Wirkung von Hypophysenextrakt und Blutdruck und Atmung wurde neuerdings von Pankow[1]) und mir[2]) eingehender geprüft unter Verwendung des in Ampullen im Handel befindlichen Präparates „Pituitrin" der Firma Parke, Davis & Co., London, von dem 1 ccm 0,2 g frischer Drüse (Neurohypophyse) entspricht.

An mittelgroßen, mit Urethan narkotisierten Kaninchen (1 g pro Kilo Tier subcutan) bewirkt 1 ccm dieses Präparates anfängliche, etwa 10 Sekunden währende Blutdrucksteigerung, darauf länger andauernde Blutdrucksenkung und dann erneute, mehrere Minuten lang über der Norm sich haltende Blutdrucksteigerung. Die Herzpulse, welche beim Absinken des Blutdruckes meist vollkommen verschwinden, treten bei beginnender Blutdrucksteigerung wieder auf, nehmen an Umfang mit dieser zu und bei der Rückkehr des Blutdruckes zur normalen Höhe wieder ab. Die großen, Vaguspulsen ähnlichen Pulse, die bei der zweiten Blutdrucksteigerung auftreten, sind wohl identisch mit den „Aktionspulsen" von Cyons[3]), welche dieser Autor als besonders charakteristisch für die Hypophysenextrakte ansah. Sie können auch nach der Rückkehr des Blutdruckes zur Norm noch lange bestehen bleiben.

[1]) O. Pankow, l. c.
[2]) H. Fühner, l. c. Münch. med. Wochenschr.
[3]) E. v. Cyon, l. c. 73, 345.



Den Schwankungen des Blutdruckes parallel geht das Verhalten der Atmung. Gleich nach der Injektion des Hypophysenextraktes, entsprechend der anfänglichen Blutdrucksteigerung, nehmen die Atemzüge vorübergehend an Umfang ab und können zeitweise ganz aufhören. Während der Blutdruck subnormal ist, setzen die Atemzüge, allmählich zunehmend, wieder ein und erreichen häufig fast normale Größe, um dann erneut mit dem Blutdruckanstieg abzunehmen und vollkommen zu erlöschen. Erst auf der Höhe der zweiten Blutdrucksteigerung beginnt dann die Atmung wieder. Diese m. W. von früheren Autoren noch nicht beschriebene Atmungswirkung, welche bei der graphischen Registrierung (vgl. Fig. 1—3) eine eigentümliche „Spindelform" der Kurve ergibt, ist für sachgemäß hergestellte Hypophysenextrakte durchaus typisch. Zu bemerken ist, daß der erste Atmungsstillstand nicht immer ein vollständiger ist, meist nur kurze Zeit anhält und mit der Narkosentiefe zu variieren scheint, während die zweite Unterbrechung der Atmung meist eine vollständige ist, länger währt und von der Narkose weniger abhängt.

Genau dieselben Wirkungen auf Blutdruck und Atmung von Kaninchen, wie das Pituitrin, besitzt das krystallisierte Hypophysin der Höchster Farbwerke, und zwar entspricht die Wirkung von 1 mg Substanz (in einer 1-ccm-Ampulle des Handels enthalten) etwa derjenigen von 1 ccm Pituitrin, also 0,2 g Neurohypophyse.

Fig. 1—3 zeigen die Wirkung des Hypophysins auf Blutdruck und Atmung unter verschiedenen Bedingungen.

Wie bei allen nachstehend wiedergegebenen Blutdruckversuchen befanden sich die Kaninchen während derselben in Urethannarkose. Der Blutdruck wurde von einer Carotis aus registriert, die durch ein Zinnrohr mit einem elastischen Manometer in Verbindung stand. Das ganze System war mit 10proz. Lösung von Magnesiumsulfat angefüllt. Die zu prüfenden Substanzen wurden den Tieren in eine mit Hahnkanüle versehene V. jugularis injiziert. Die Atmungsexkursionen wurden von einem Nasenloch aus, in welches eine passende Glaskanüle eingesteckt wurde, durch einen Gummischlauch auf eine Mareysche Kapsel übertragen. Zur Aufzeichnung der meisten in dieser Arbeit wiedergegebenen Kurven diente Stirnschreibung.

Fig. 1[1]) zeigt Blutdruck und Atmung eines mittelgroßen Kaninchens, das durch subcutane Injektion von Urethan (1 g pro Kilo Tier) narkotisiert war. Die graphische Registrierung geschah bei ziemlich raschem Gang des Kymographions. Die Atmung des Tieres war langsam und ruhig; die Atmungsschwankungen sind gut in der Blutdruckkurve aus-

[1]) Fig. 1, 19, 31 und 32 sind schon in meiner zitierten Publikation in der Deutschen medizinischen Wochenschrift abgedruckt. Da die Reproduktion dort zum Teil mangelhaft ist, gebe ich dieselben hier nochmals wieder.



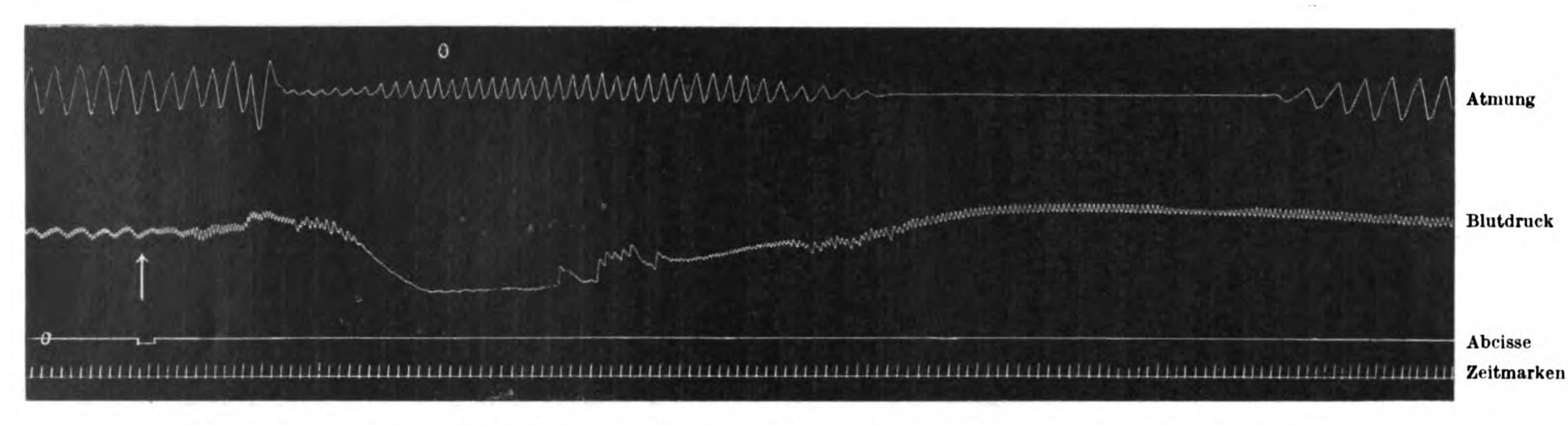


Fig. 1. Kaninchen. Blutdruck und Atmung. Bei ↑ 1 mg Hypophysin intravenös. Zeit = Sekunden. 1/2 Originalgröße.

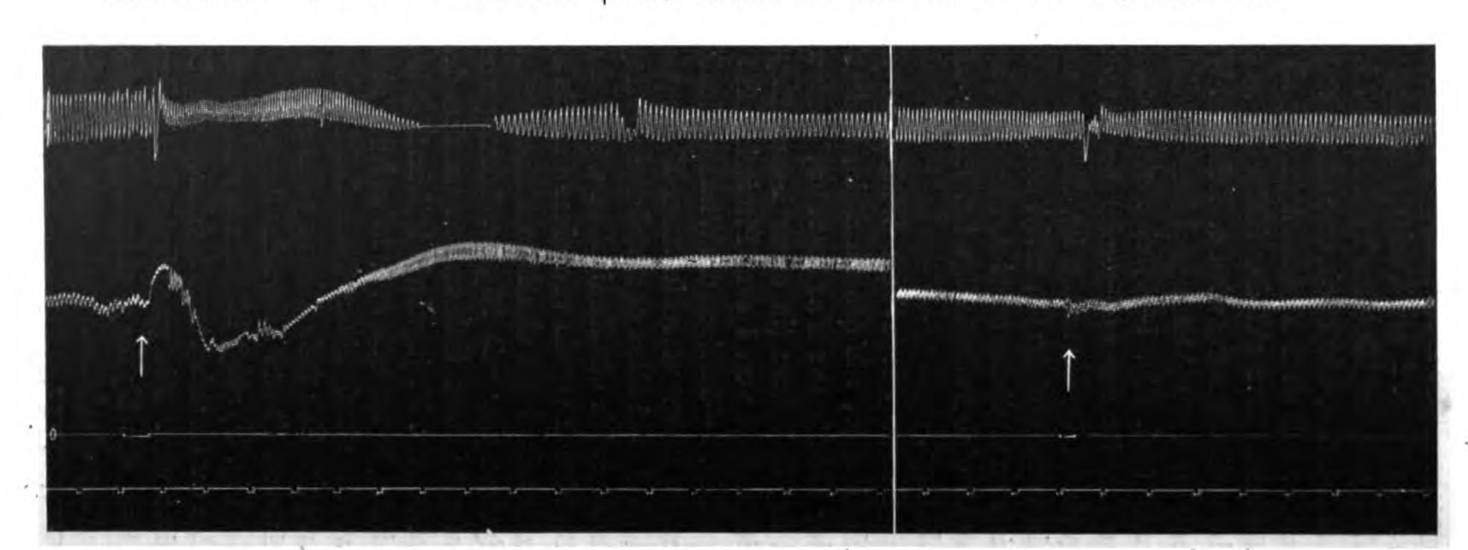


Fig. 2. Kaninchen. Blutdruck und Atmung. Bei ↑ 1 mg Hypophysin intravenös. Später 2 mg. Unterbrechung = 4 Minuten. Zeit = 10 Sekunden. 1/3 Originalgröße.

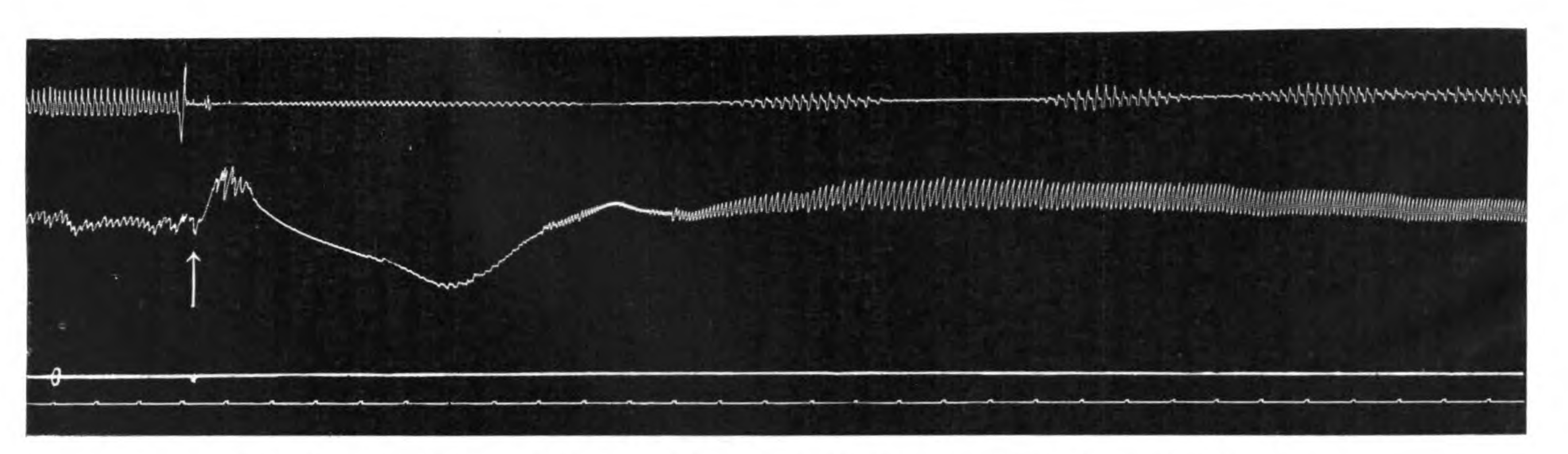


Fig. 3. Kaninchen. Blutdruck und Atmung. Bei ↑ 5 mg Hypophysin intravenös. Zeit = 10 Sekunden $^2/_3$ Originalgröße.

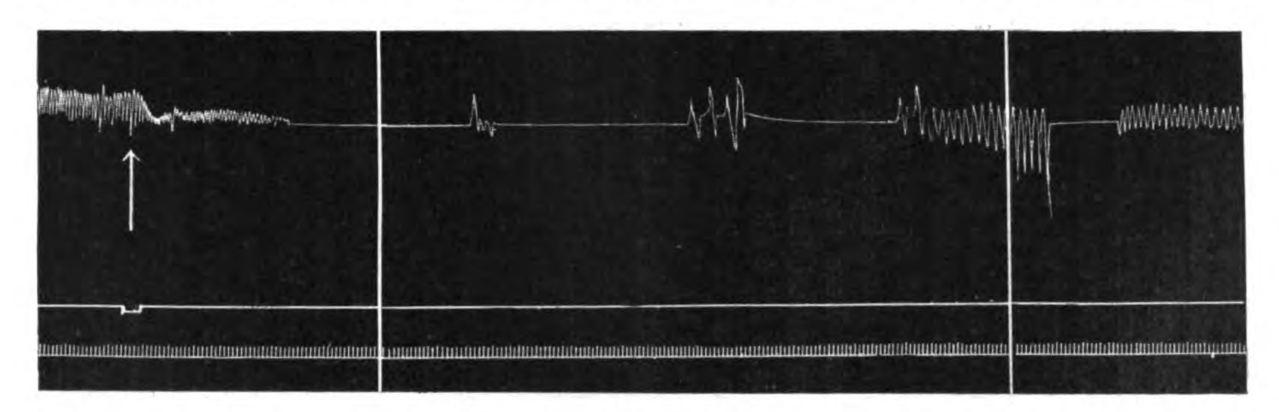


Fig. 4. Meerschwein. Atmung. Bei ↑ $^1/_2$ mg Hypophysin intravenös. Unterbrechung 2 und 1 Minute. Zeit = Sekunden. $^2/_3$ Originalgröße.

geprägt. Der normale Blutdruck des Tieres hatte eine mittlere Höhe von etwa 70 mm Hg. Bald nach der Injektion von 1 mg Hypophysin erhob sich derselbe kurze Zeit auf etwa 80 mm und sank dann bis auf 30 mm ab. Allmählich erfolgte wiederum ein Anstieg bis auf 90 mm. In diesem Falle waren die großen Pulse und die Blutdrucksteigerung nicht sehr ausgeprägt. Hingegen zeigt die gleichzeitig mit dem Blutdruck aufgezeichnete Atmungskurve in schöner Weise die erwähnte Spindelform.

Letztere ist in einem analogen Versuch (Fig. 2) weniger gut ausgeprägt, da der erste Atmungsstillstand fehlt. Hingegen ist bei der gleichen Dose Hypophysin hier die Blutdrucksteigerung eine intensivere, ebenso wie die großen Pulse auf der Höhe derselben besser hervortreten. Der normale mittlere Blutdruck bei diesem Tiere betrug 80 mm Hg. Die zweite Blutdrucksteigerung erreichte maximal 120 mm. Dieser Versuch zeigt zugleich die geringe Wirksamkeit späterer Injektionen. 7 Minuten nach der ersten Injektion von 1 mg Hypophysin erhielt das Versuchstier eine Dose von 2 mg. Sowohl Blutdruck wie Atmung blieben nahezu unbeeinflußt.

Fig. 3 zeigt die Wirkung einer größeren Hypophysindose (5 mg) an einem weniger tief narkotisierten Kaninchen. Das Tier von 2050 g erhielt nur 1 g Urethan subcutan. Auffallend in diesem Versuch sind die sehr großen Pulse bei der wenig intensiven Blutdrucksteigerung. Die Figur ist aber in erster Linie wiedergegeben, um die Atmungswirkung zu illustrieren. In diesem Falle war nicht nur eine zweimalige, sondern eine fünfmalige Verkleinerung der Atemzüge zu konstatieren, so daß sich entsprechend in der Kurve nacheinander vier „Atmungsspindeln" finden. Bemerkt sei, daß auch dieses periodische Aussetzen der Atmung von uns früher am Pituitrin[1]) beobachtet wurde.

Der durch das Hypophysin hervorgerufene Atmungsstillstand erinnert an die entsprechende Erscheinung im anaphylaktischen Shock. Da dieser bei Meerschweinchen besonders intensiv sich geltend macht, hingegen kaum bei Carnivoren, so erschien es mir interessant, im Hinblick darauf Versuche an Katzen und Meerschweinchen anzustellen.

Fig. 4 zeigt die wiederum von einem Nasenloch aus registrierte Atmung eines Meerschweinchens von 860 g, das 1,25 g Urethan subcutan erhalten hatte. Nach Injektion von $^1/_2$ mg Hypophysin in eine freigelegte Jugularvene traten sehr lange Atmungsstillstände ein. Die erste Atmungspause währte bis zum Auftreten einer vereinzelten Inspiration volle drei Minuten, die zweite, bis zum Auftreten von vier Inspirationen etwa eine Minute. Bis die Atmung wieder regelmäßig war, kehrten kurze Atemstillstände noch mehrere Mal wieder. Meerschweinchen er-

[1]) O. Pankow, l. c. S. 96.



wiesen sich also gegenüber der Atmungswirkung des Hypophysins als besonders empfindlich. Hingegen sah ich an Katzen in meinen Versuchen mit Hypophysin keinen Atmungsstillstand.

Fig. 5 zeigt einen Versuch an einer Katze von 2230 g, welche zur Narkose Äther und subcutan 2,5 ccm Paraldehyd erhalten hatte. Das Tier bekam in dem Versuch dreimal je 1 mg Hypophysin. Auf der Höhe der Blutdrucksteigerung wurde die Atmung unregelmäßig, versagte aber nie vollständig. Bemerkenswert ist das ganz andere Verhalten des Blutdruckes im Versuch an der Katze, als es bei Kaninchen zu sehen ist. Die bei Kaninchen regelmäßig auftretende erste Blutdrucksteigerung fehlt hier fast völlig. Dagegen ist die Blutdrucksenkung nicht nur erstmalig wie beim Kaninchen vorhanden, sondern sie tritt regelmäßig auch bei späteren Injektionen auf, während die für die erste Injektion charakteristische lange dau-

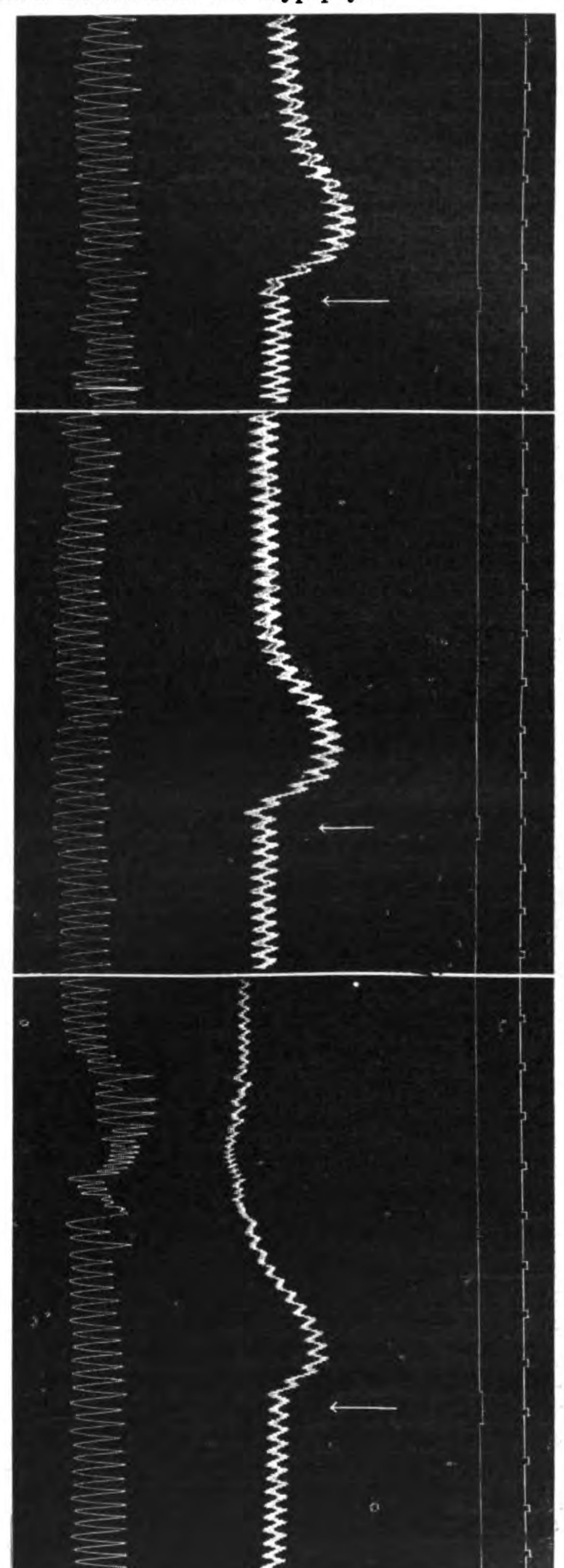


Fig. 5. Katze. Blutdruck und Atmung. Bei ↑ je 1 mg Hypophysin. Unterbrechung von 5 und 4 Minuten. Zeit = 10 Sekunden. 1/2 Originalgröße.

ernde zweite Blutdrucksteigerung auch bei der Katze nur einmal zu konstatieren ist. Die hier als Hypophysinwirkung an der Katze intensiver ausgeprägte Blutdrucksenkung entspricht den Beobachtungen früherer Autoren mit Hypophysenextrakten. Bemerkt sei, daß auch bei reiner Äthernarkose oder Äther- und intravenöser Urethannarkose kein Atmungsstillstand durch Hypophysin an Katzen beobachtet werden konnte.

Das Versagen der Atmung im anaphylaktischen Shock wird bekanntlich auf einen Krampf der Bronchialmuskulatur zurückgeführt. Dasselbe gilt für den asthmatischen Anfall. Es sind neuerdings eine Reihe von Substanzen bekannt geworden, welche bronchokonstriktorisch wirken: Hierher gehört nach Biedl und Kraus[1]) das Witte-Pepton, welches an Meerschweinchen, nach Januschke und Pollak[2]) auch an der Katze hochgradigen Bronchialkrampf erzeugt. Ferner nach Dale[3]) das Histamin (β-Imidazolyläthylamin) und endlich Muskarin und Pilokarpin (Januschke und Pollak, Trendelenburg[4]). Es war zu prüfen, ob sich auch das Hypophysin diesen Substanzen anschließt.

An der isolierten Bronchialmuskulatur des Rindes konnte Trendelenburg[5]) keine konstriktorische Wirkung von Hypophysenextrakt nachweisen. Dasselbe gilt aber auch für das Histamin und Witte-Pepton, während Muskarin und Pilokarpin starke Wirkung besitzen. Die Bronchialwirkung von Muskarin, Pilokarpin und Pepton wird durch Adrenalin und noch intensiver durch Atropin antagonistisch beeinflußt, während dies nicht der Fall ist bei der Wirkung des Histamins.

Bei der Prüfung des Hypophysins am atropinisierten Kaninchen ergab sich, daß zwar der überhaupt wechselnde und nie sehr intensive erste Atmungsstillstand meist noch weniger ausgeprägt ist, als am normalen Tier, daß aber der charakteristische zweite Atemstillstand kaum beeinflußt wird. Auch doppelseitige Vagotomie verändert nichts an dieser Wirkung des Hypophysins. Dasselbe muß also entweder wie das Histamin peripherer angreifen, als Muskarin und Pilokarpin, oder die Atmungswirkung ist eine zentral bedingte. Das letztere ist das wahrscheinlichere. Hierfür spricht namentlich auch das periodische Schwanken der Atmung, wie es in Fig. 3 dargestellt ist.

Der zweite Atmungsstillstand tritt immer zugleich mit der einsetzen-

---

[1]) Biedl und Kraus, vgl. A. Biedl, Innere Sekretion. I. Aufl. S. 196. 1910.

[2]) H. Januschke und L. Pollak, Zur Pharmakologie der Bronchialmuskulatur. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **66**, 209. 1911.

[3]) H. H. Dale and P. P. Laidlaw, The physiological action of β-Iminazolylethylamine. Journ. of Physiol. **41**, 334. 1910—1911.

[4]) P. Trendelenburg, Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an der isolierten Bronchialmuskulatur. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **69**, 106. 1912.

[5]) Nach Privatmitteilung.



den intensiven Blutdrucksteigerung auf und es fragt sich, in wieweit zwischen Blutdrucksteigerung und Atemstillstand ein kausaler Zusammenhang besteht. Um dies zu entscheiden, prüfte ich zur Vergleichung die Atmungswirkung des Adrenalins (Suprarenin Hoechst) und Tyramins (p-Oxyphenyläthylamin[1])) bei gleichzeitiger Registrierung des Blutdruckes.

Bei den Versuchen mit Tyramin ergab sich das bemerkenswerte Resultat, daß Dosen von 5 mg, welche den Blutdruck so stark beeinflussen wie etwa 1 mg Hypophysin (Anstieg von 90 mm auf 110 mm in Fig. 6), keine Abnahme des Umfanges der Atemzüge bewirken. Erst Dosen von 10 mg besitzen ganz geringe Atmungswirkung, die gleich anfangs nach der Injektion, während der Blutdrucksenkung, auftritt. Diese Versuche beweisen, daß die beobachtete Atmungsstörung nicht direkt durch die Blutdrucksteigerung einer Substanz bedingt ist. Die Versuche mit Tyramin sind in dieser Hinsicht besonders lehrreich, da die Blutdrucksteigerung durch dieses Produkt in ihrem Verlauf sehr an diejenige des Hypophysins erinnert. Nur sind hier die bei letzterem auf der Höhe der Blutdruckwirkung auftretenden großen Pulse weniger ausgeprägt.

Adrenalin, das in Form des Suprarenin Hoechst verwandt wurde, hat in Dosen von $^1/_{500}$ mg geringe Blutdruck-, aber keine Atmungswirkung. Solche tritt jedoch bei größeren Dosen auf (Fig. 6). Dosen von $^1/_{20}$ bis $^1/_{10}$ mg aufwärts bewirken auf der Höhe der Blutdrucksteigerung vorübergehend vollständiges Aussetzen der Atmung[2]). In manchen Fällen zeigt die Atmungskurve sogar Spindelform, wie beim Hypophysin (Fig. 7). Beim Absinken des Blutdruckes kehrt die Atmung allmählich zurück. Interessant ist bei dieser Atmungswirkung des Adrenalins, daß sie, ebenso wie die Blutdruckwirkung, am Versuchstiere wiederholt hintereinander ausgelöst werden kann. Wie weitere Versuche ergaben (Fig. 7), läßt sich auch diese Adrenalinwirkung durch Atropinisierung der Kaninchen nicht aufheben. Die Wirkung kann, wie in dem in der Figur wiedergegebenen Beispiel, vermindert sein, aber im Prinzip ist der ursprüngliche Effekt vorhanden.

Wie ich schon an anderer Stelle[3]) hervorgehoben habe, steht dem

[1]) Zur Wirkung des Tyramins, vgl. H. H. Dale and W. E. Dixon, The Action of pressor Amines produced by Putrefaction. Journ. of Physiol. **39**, 25. 1909. — G. Barger und H. H. Dale, Über Mutterkorn. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **61**, 113. 1909. — A. Bickel und M. Pawlow, Untersuchungen zur pharmakologischen Wirkung des p-Oxyphenyläthylamins. Biochem. Zeitschr. **47**, 345. 1912.

[2]) Zu dem wenigen über die Atmungswirkung des Adrenalins bisher Bekannten, vgl. R. H. Kahn, Beobachtungen über die Wirkung des Nebennierenextraktes. Archiv f. (Anat. u.) Physiologie. Jahrg. 1903. S. 530.

[3]) H. Fühner, Münch. med. Wochenschr. l. c.



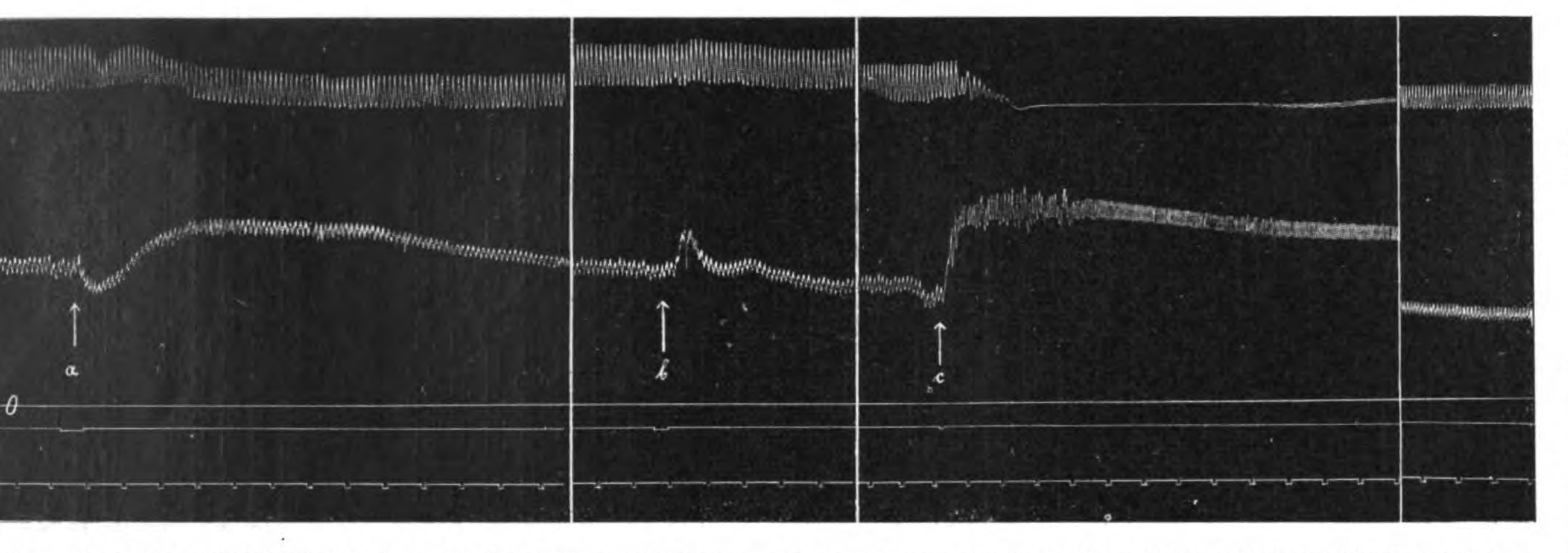


Fig. 6. Kaninchen. Blutdruck und Atmung. Bei ↑ a 5 mg Tyramin; b $^1/_{500}$ mg Suprarenin; c $^1/_{10}$ mg Suprarenin. Unterbrechung von 2, 10 und 10 Minuten. Zeit = 10 Sekunden. $^1/_2$ Originalgröße.

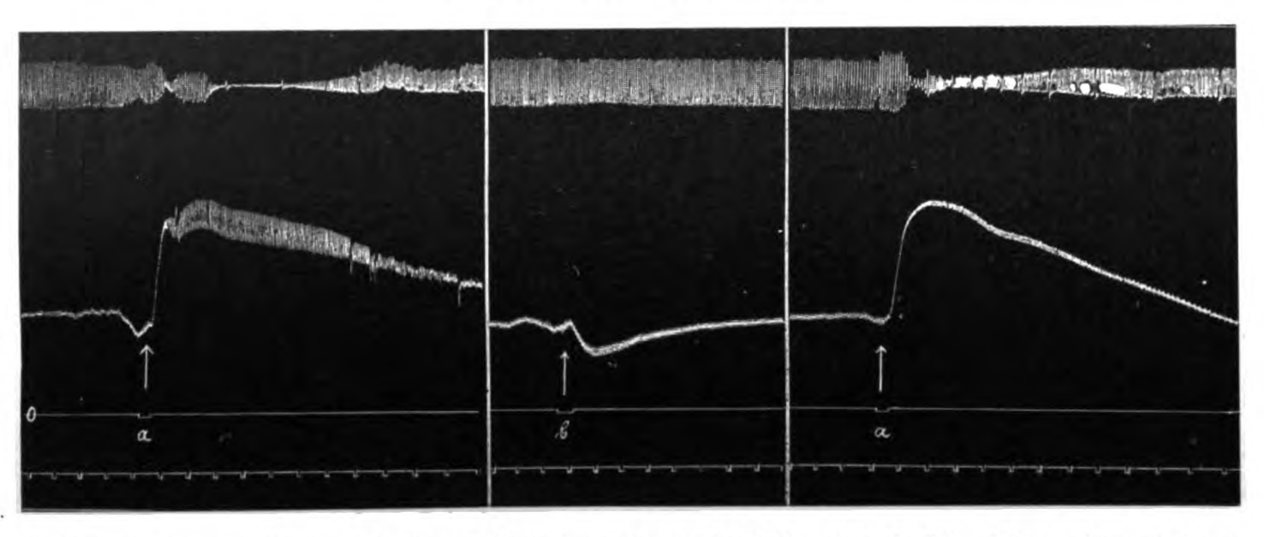
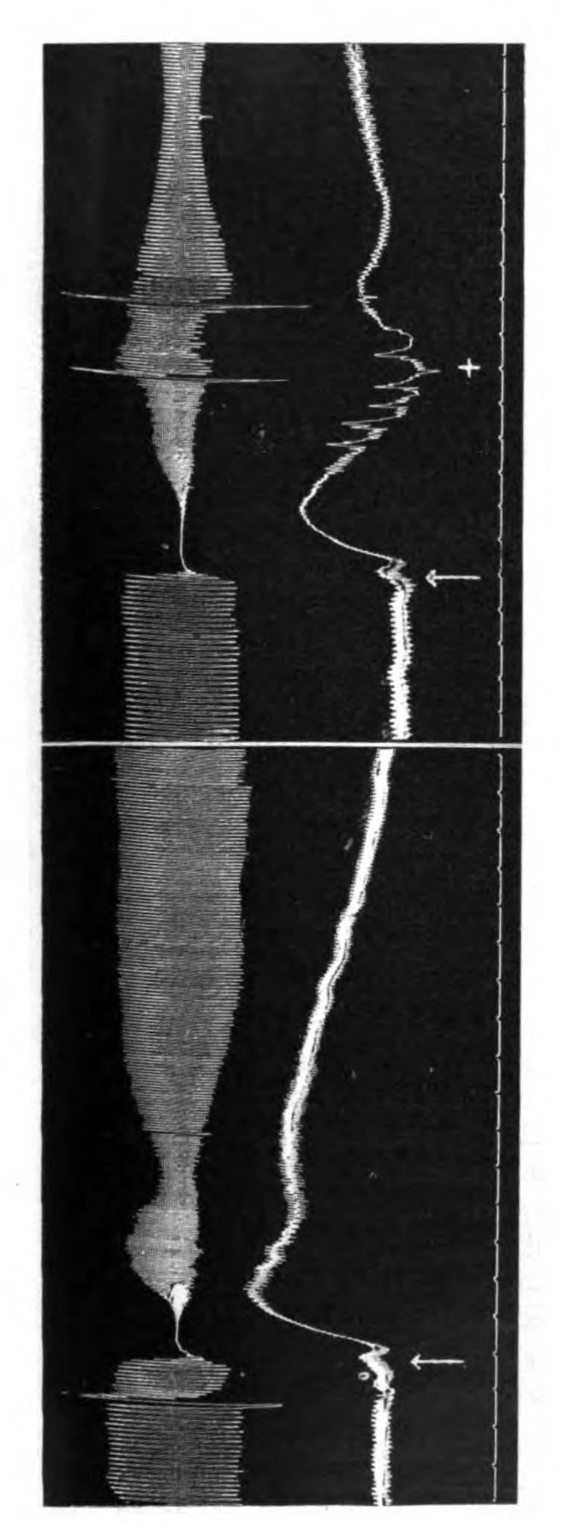


Fig. 7. Kaninchen. Blutdruck und Atmung. Bei ↑ a $^1/_{20}$ mg Suprarenin; b 10 mg Atropinsulfat. Unterbrechung von 5 und 4 Minuten. Zeit = 10 Sekunden. $^1/_2$ Originalgröße.



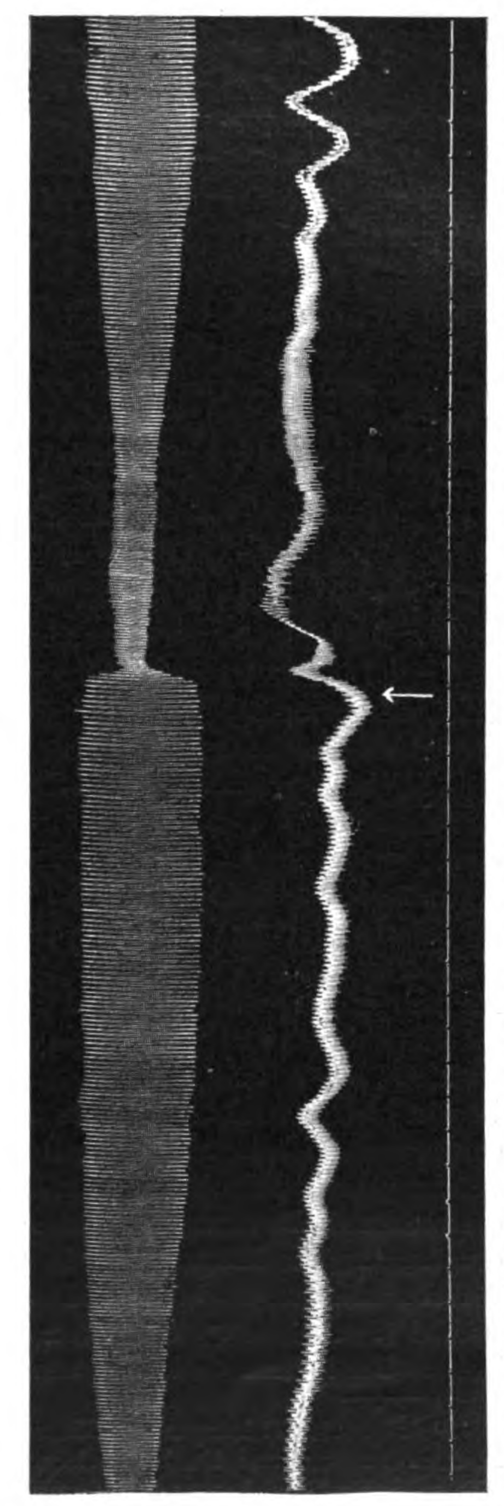


Fig. 8. Kaninchen. Blutdruck und Atmung Bei ↑ erst 1 mg, dann 2 mal 2 mg Histanin. Bei + Krämpfe. Unterbrechung von 2 Minuten. Zeit = 10 Sekunden. 3/4 Originalgröße.

aktiven Bestandteil der Hypophyse, also dem Hypophysin, das Histamin [β-Imidazolyläthylamin[1])] in seiner pharmakologischen Wirkung sehr nahe. Fig. 8 zeigt die Wirkung verschiedener Dosen von Histamin auf Blutdruck und Atmung eines mit Urethan narkotisierten Kaninchens von 1400 g. Das Tier bekam als erste, in der Figur nicht aufgezeichnete Dose, $^1/_2$ mg der Substanz (synthetisches β-Imidazolyläthylaminchlorhydrat von Prof. Windaus in mit Natriumcarbonat amphoter reagierend gemachter Lösung). Dann weiterhin die Menge von 1 mg. Hierbei sieht man gleich im Anschluß an die Injektion intensive Blutdrucksteigerung und gleichzeitigen Atmungsstillstand. Auf der Höhe der Blutdrucksteigerung setzt die Atmung wieder ein, doch nimmt der Umfang der Atemzüge nochmals ab, so daß auch hier Spindelform der Kurve entsteht. War bei dieser Dose Histamin nur die Blutdrucksteigerung deutlich ausgeprägt, so zeigt sich bei der nächsten Dose von 2 mg auch die häufig, wie hier, von Krämpfen begleitete Blutdrucksenkung. Parallel der ersten Blutdrucksteigerung geht ein Atmungsstillstand, der beim Absinken des Blutdrucks vorübergeht; bei der neuerlichen Blutdrucksteigerung nimmt auch der Umfang der Atemzüge wieder ab. Eine weitere Dose von 2 mg etwa sechs Minuten nach der letzten hat viel geringere Blutdruck- und Atmungswirkung als die vorhergehende. Die Blutdruckkurve zeigt am Ende in der Figur den Beginn einer Serie sehr hervortretender Traube-Heringscher Wellen, wie sie bei Kaninchen nach Injektion von Histamin häufig zu sehen sind. Die Blutdruck- und Atmungswirkung des Histamins entspricht im Prinzip derjenigen des Hypophysins. Es ist aber beim Histamin, wie in der wiedergegebenen Figur, meist nur der anfängliche Atmungsstillstand und die anfängliche Blutdrucksteigerung deutlich vorhanden, dagegen die Blutdrucksenkung und der zweite Anstieg des Blutdruckes oft verzögert und abgeschwächt. Ich gab in meinem früheren Aufsatz, in welchem ich die Wirkung des Histamins mit der von Hypophysenextrakt verglich, an, daß mit dem Histamin „unter Umständen" Blutdruck- und Atmungskurven erhalten werden können, welche durchaus mit Hypopyhsenextraktkurven übereinstimmen. Ich konnte dieses Resultat namentlich erhalten bei Verwendung einer Mischung von Histamin und Tyramin. Durch entsprechende Dosierung wurde erreicht, daß der primäre längere Blutdruckanstieg des Histamins verkürzt und der zweite Anstieg des Blutdruckes mehr ausgeprägt war. Entsprechend nahm dann die Atmungsspindel (Fig. 9) die typische Form an wie bei der Hypophysinwirkung. Diesen Erfolg konnte ich in verschiedenen Versuchen bei Injektion

[1]) Über die Wirkungen des Histamins, vgl. Dale und Laidlaw, l. c. und D. Ackermann und Fr. Kutscher, Untersuchungen über die physiologische Wirkung einer Secalebase und des Imidazolyläthylamins. Zeitschr. f. Biol. **54**, 387. 1910.



einer Mischung von 1 mg Histamin und 2,5 mg Tyramin in 1 ccm bei Tieren von etwa 2 kg (pro Kilo Tier 1 g Urethan) erzielen, aber nicht konstant, wie überhaupt die Wirkung des Histamins am Kaninchen, sowohl was die Intensität als die einzelnen Symptome angeht, eine sehr variable ist. Ich fand Tiere, welche ohne (Narkose) bei Injektion in die Ohrvene schon nach 1 mg unter Erstickungskrämpfen zugrunde gingen, andere, für welche 4 mg nicht tödlich waren. Daß die Giftwirkung des Histamins durch die Narkose herabgesetzt wird, habe ich, in Übereinstimmung mit Dale und Laidlaw, beobachtet und schon an anderer Stelle erwähnt.

Im Anschluß an die beschriebene Wirkung des Hypophysins und der vergleichungsweise geprüften Substanzen Tyramin, Adrenalin und Histamin, soll nunmehr auf die Blutdruck- und Atmungswirkung der acht erwähnten aus dem enteiweißten Hypophysenextrakt erhaltenen Produkte näher eingegangen werden.

Produkt 1 (947 F. 60) zeigte im Versuch am narkotisierten Kaninchen

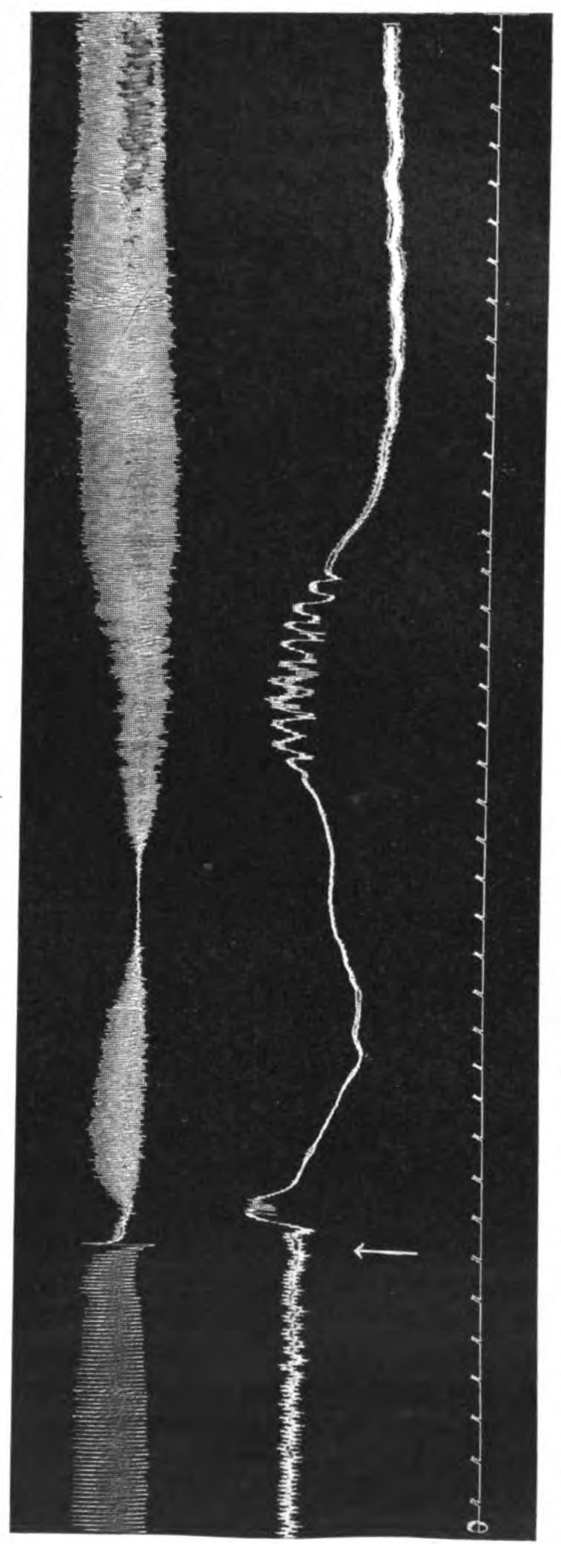


Fig. 9. Kaninchen. Blutdruck und Atmung. Bei ↑ Mischung aus 1 mg Histamin + 2,5 mg Tyramin in 1 ccm. Zeit = 10 Sekunden. ³/₄ Originalgröße.

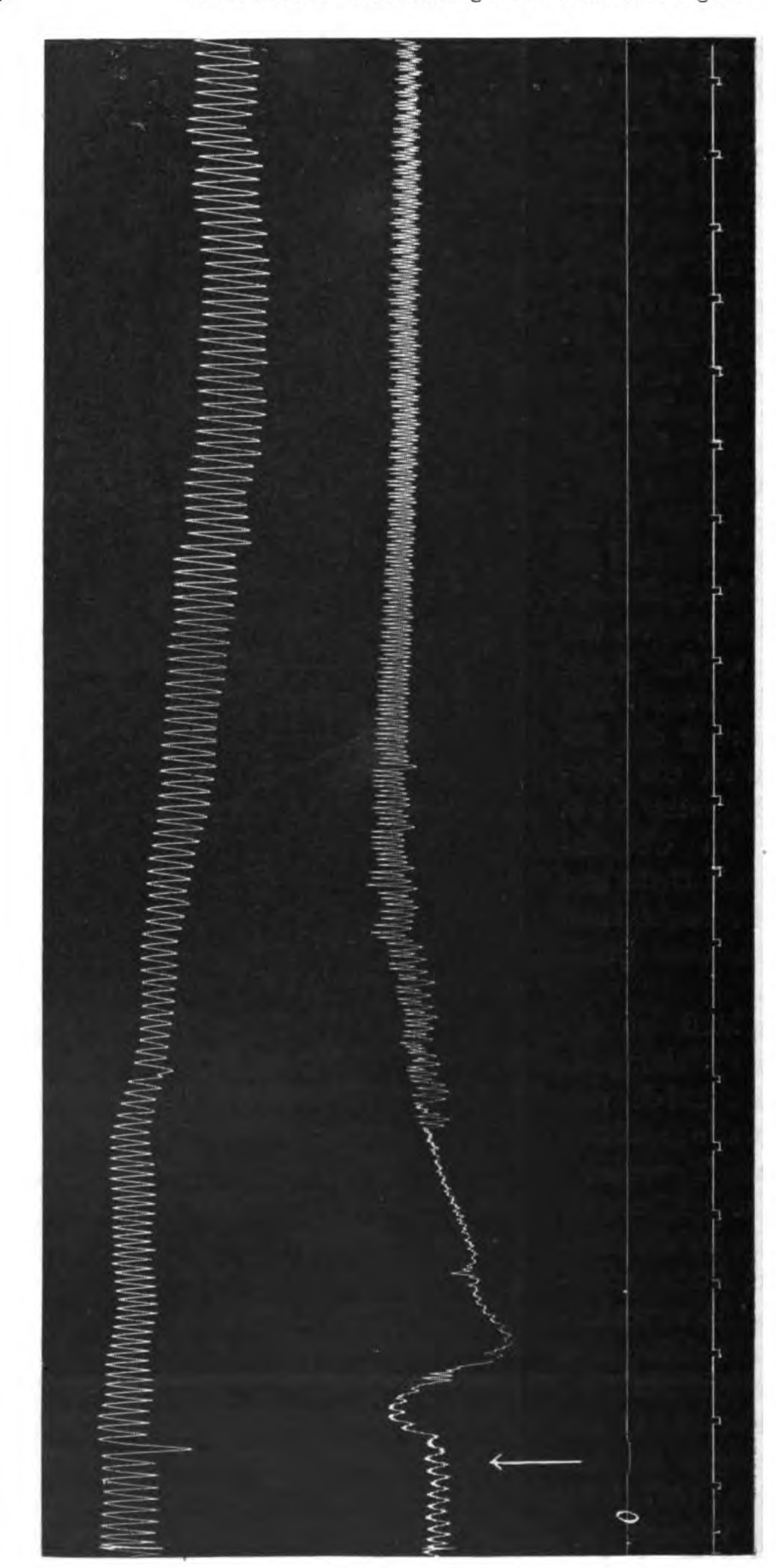


Fig. 10. Kaninchen. Blutdruck und Atmung. Bei ↑ 10 mg Produkt 1. Zeit = 10 Sekunden. $^{3}/_{4}$ Originalgröße.

eine recht schwache Wirkung. Injiziert man einem Tier 1 mg intravenös, so beobachtet man lediglich eine längere Zeit anhaltende aber unbedeutende Blutdrucksteigerung, während die Atmung vollkommen normal bleibt. Die Wirkung einer Dose von 10 mg zeigt Fig. 10. Die Blutdruckkurve hier erinnert sehr an diejenige in Fig. 3, hervorgebracht durch 5 mg Hypophysin, nur daß die Blutdrucksenkung weniger lange währte. Der normale Blutdruck des Kaninchens von 2250 g betrug etwa 80 mm Hg. Während der zweiten Blutdrucksteigerung erreichte er 100 mm. Bemerkenswert sind die großen Pulse während der Blutdrucksteigerung. Trotz der großen Dose, welche das Versuchstier erhielt, zeigt die Atmungskurve nach der Injektion nur geringe Veränderungen. Lediglich auf der Höhe der zweiten Blutdrucksteigerung ist geringe Abnahme des Umfanges der Atemzüge zu sehen. Das Produkt besitzt also eine deutliche, aber viel geringere Blutdruckwirkung, als das Hypophysin und keine nennenswerte Atmungswirkung. Eine zweite Gabe von

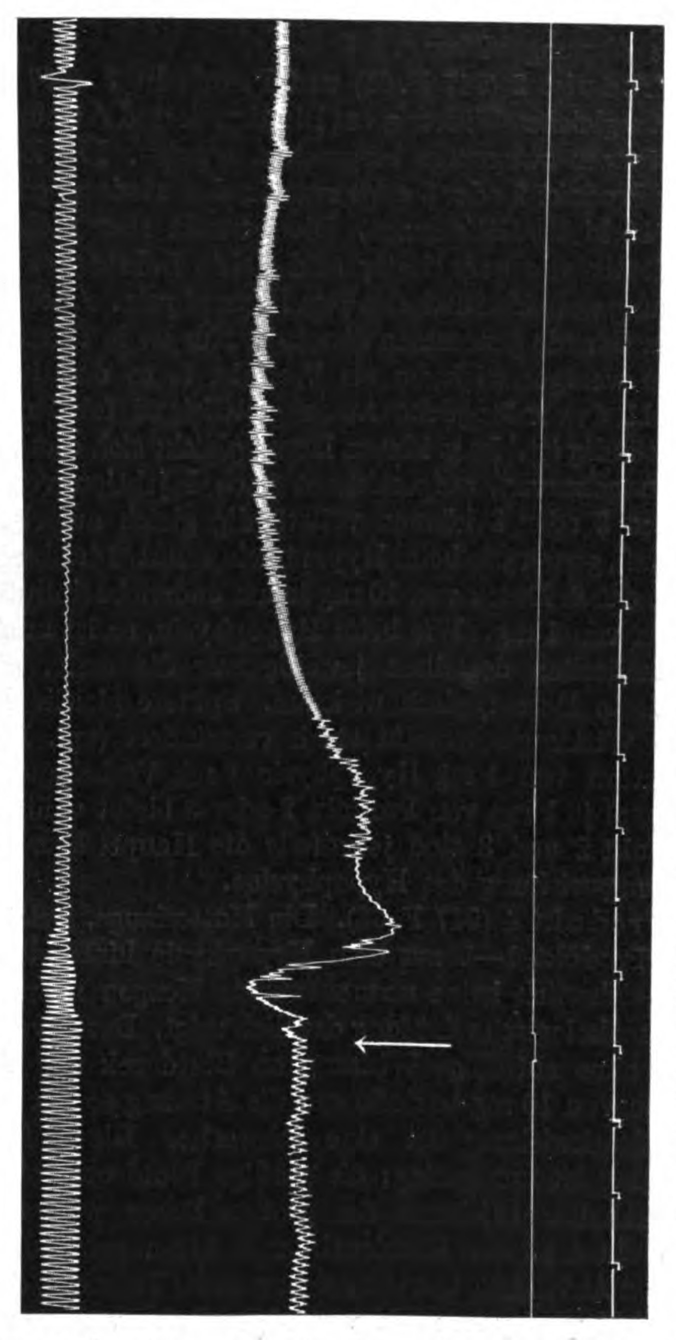


Fig. 11. Kaninchen. Blutdruck und Atmung. Bei ↑ 1 mg Produkt 2. Zeit = 10 Sekunden. $^3/_4$ Originalgröße.

10 mg besitzt kaum mehr Wirkung. Injiziert man hierauf 1 mg Hypophysin, so zeigt dieses nicht nur keine Blutdruck-, sondern auch keine Atmungswirkung mehr. Das Produkt 1 besitzt also eine deutliche aber viel geringere Blutdruckwirkung als das Hypophysin und keine nennenswerte Atmungswirkung.

Produkt 2 (947 F. 61) und Produkt 3 (947 F. 62). Wegen ihrer nahezu gleichen Wirkung auf Blutdruck und Atmung sollen diese beiden Substanzen zusammen besprochen werden. Die Blutdruckwirkung von 1 mg Produkt 2 oder 3 zeigt zwar in den wiedergegebenen Kurven Fig. 11 und 12 kleine Differenzen. Diese treten aber nicht immer auf. Sowohl qualitativ wie quantitativ sind beide Substanzen in ihrer Blutdruckwirkung wohl identisch mit dem Hypophysin. Auch die Atmungswirkung ist im Grunde genommen dieselbe. Nur ist in dieser Hinsicht Produkt 2 etwas weniger wirksam als Produkt 3, so daß in der Atmungskurve Fig. 11 der anfängliche Atmungsstillstand fehlt und der zweite nicht vollständig ist. In größeren Dosen gleicht sich dies aus. Blutdruck- und Atmungskurven, aufgezeichnet nach Injektion von je 10 mg des Produktes 2 oder 3 können vollständig gleich aussehen. Bemerkenswert ist, daß, genau wie beim Hypophysin selbst, Blutdruck- und Atmung der Tiere durch Dosen von 10 mg kaum anders beeinflußt werden, als durch Dosen von 1 mg. Wie beim Hypophysin, so ist auch bei diesen beiden Bestandteilen desselben jeweilig nur die erste, einem Versuchstiere injizierte Dose typisch wirksam. Spätere gleiche Dosen sind stets in ihrer Wirkungsintensität stark vermindert (vgl. Fig. 12). Nachherige Injektion von 1 mg Hypophysin nach Vorbehandlung mit ein- oder zweimal je 1 mg von Produkt 2 oder 3 bleibt vollkommen wirkungslos. Produkt 2 und 3 sind jedenfalls die Hauptträger der Blutdruck- und Atmungswirkung des Hypophysins.

Produkt 4 (947 F. 63). Die Mutterlauge, welche nach Entfernung von Produkt 1—3 aus dem Hypophysin hinterbleibt, Produkt 4, enthält sicherlich keine nennenswerten Mengen mehr von 1—3, wie die pharmakologische Prüfung deutlich zeigt. Dosen von 1 mg der Substanz sind ohne auffällige Wirkung an Blutdruck und Atmung, und selbst Dosen von 10 mg beeinflussen die Atmung so gut wie nicht. Auch die Blutdruckwirkung ist eine schwache. Die anfängliche Blutdrucksenkung ist nur gering; die mäßige Blutdrucksteigerung läßt sich bei wiederholter Injektion der großen Dosen wiederholt auslösen. Daß Produkt 4 an der Blutdruck- und Atmungswirkung des Hypophysins keinen Anteil hat, beweist am besten die Tatsache, daß die Injektion von 1 mg Hypophysin nach vorheriger Gabe von 10 mg der Mutterlauge (Fig. 13) noch seine volle Wirkung auf Blutdruck und Atmung entfaltet. In der Kurve der Fig. 13 fehlt bei der Hypophysenwirkung lediglich der stets schwankende und leicht beeinflußbare erste Atmungsstill-



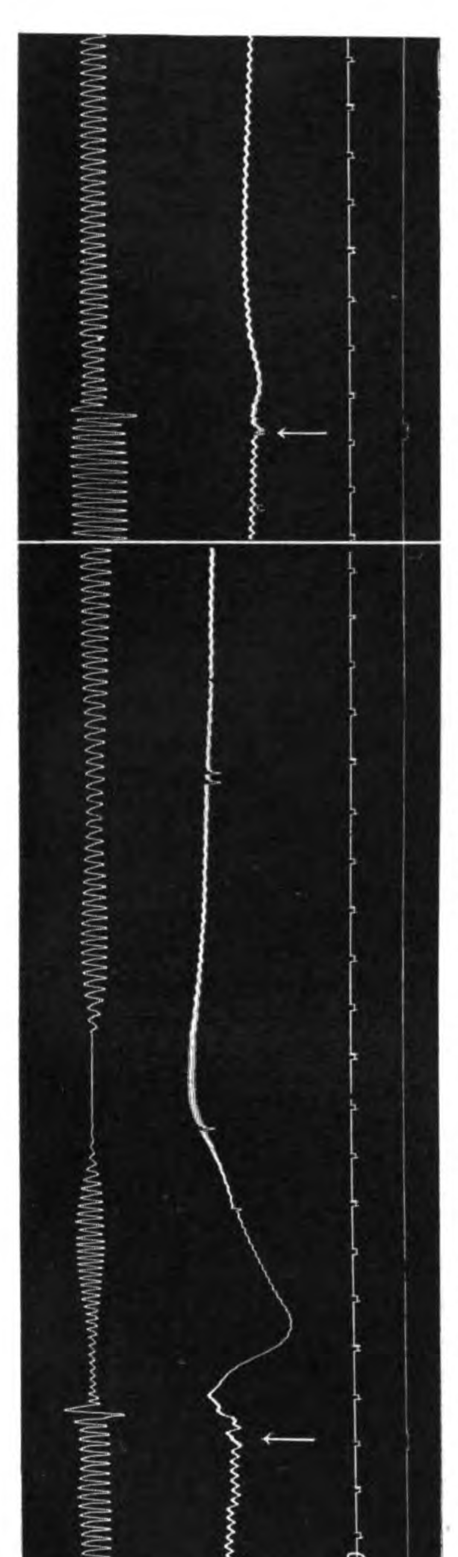


Fig. 12. Kaninchen. Blutdruck und Atmung. Bei ↑ je 1 mg Produkt 3. Unterbrechung von 5 Minuten. Zeit = 10 Sekunden. $^1/_2$ Originalgröße.

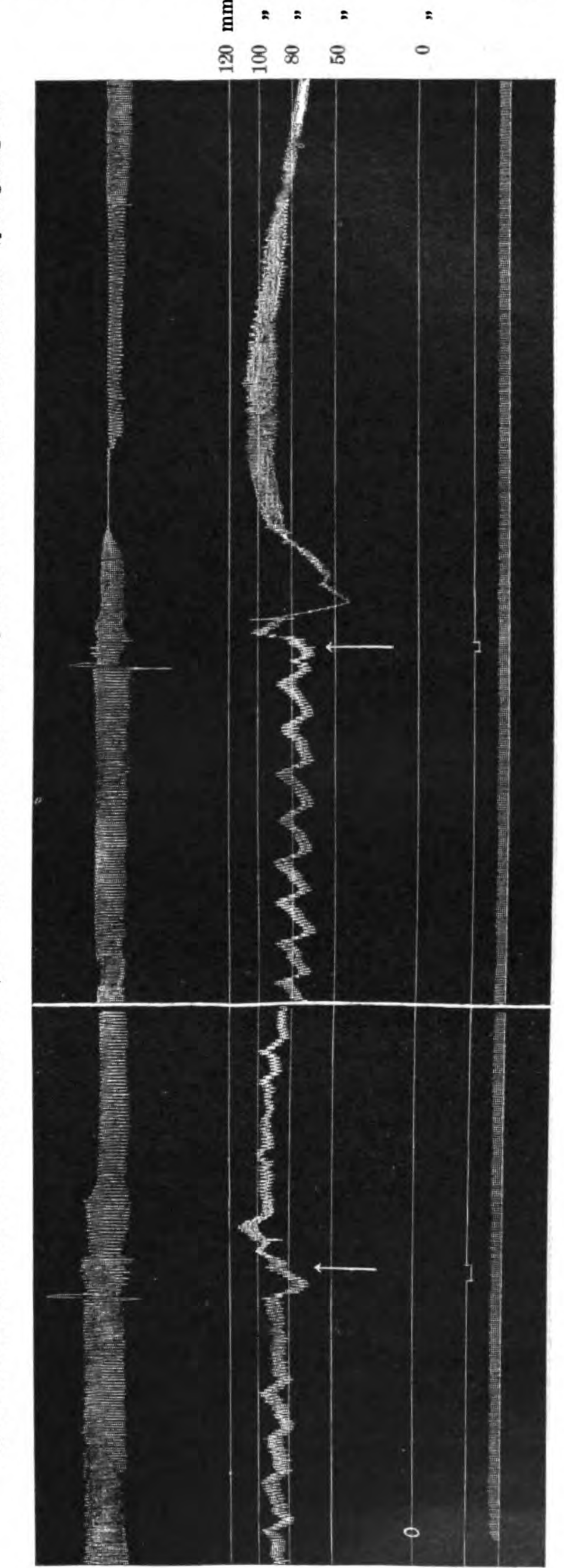


Fig. 13. Kaninchen. Blutdruck und Atmung. Bei ↑ erst 10 mg Produkt 4; später 1 mg Hypophysin. Unterbrechung von 4 Minuten. Manometereichung. Zeit = Sekunden. $^1/_3$ Originalgröße.

stand. Ein aus der Mutterlauge neuerdings dargestelltes krystallinisches Produkt (F. 63 A) besitzt genau dieselbe geringe Wirkung auf Blutdruck und Atmung, wie die Mutterlauge selbst.

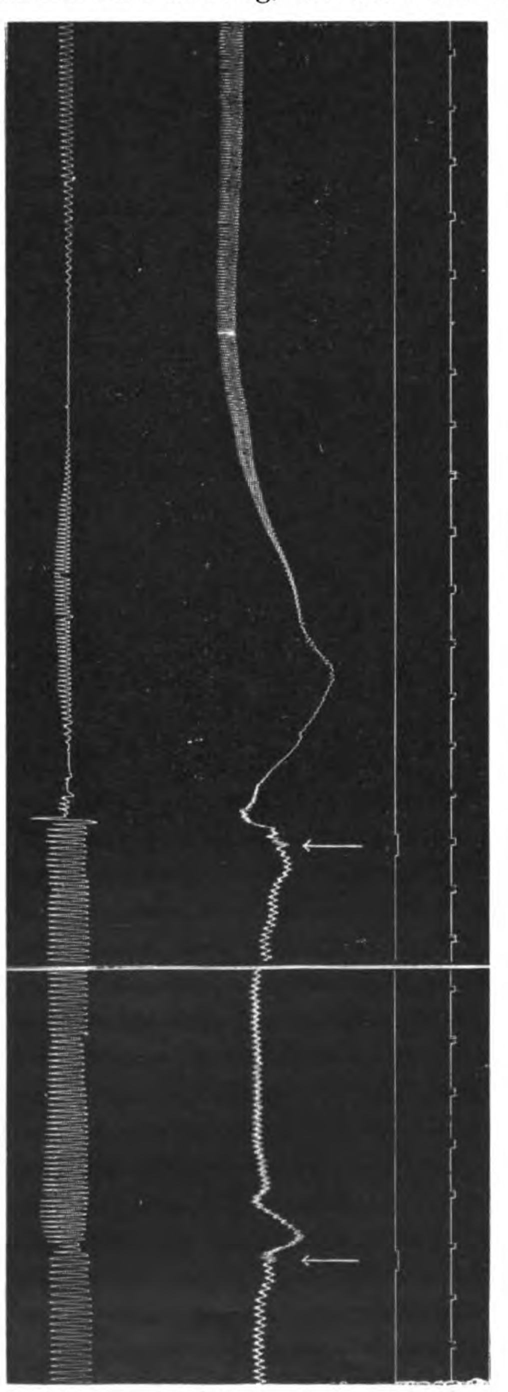


Fig. 14. Kaninchen. Blutdruck und Atmung. Bei ↑ erst 5 mg Produkt 5; später 1 mg Hypophysin. Unterbrechung von 5 Minuten. Zeit = 10 Sekunden. ½ Originalgröße.

Produkt 1—4, von denen 1 nur Blutdruck- und keine Atmungswirkung, 2 und 3 beide Wirkungen, 4 dagegen keine Atmungs- und nur schwache Blutdruckwirkung besitzt, bilden zusammen, wie schon erwähnt, das Hypophysin des Handels. Nach dem bisher Mitgeteilten könnte Produkt 4 unbeschadet der Blutdruck- und Atmungswirkung des Hypophysins daraus entfernt werden. Doch wäre dies darum unzweckmäßig, weil, wie unten gezeigt wird, gerade die Mutterlauge und ihr krystallinischer Bestandteil sehr starke Gebärmutterwirkung besitzen.

Auch die Bestandteile 5—8, welche aus dem Filtrat der Phosphorwolframsäurefällung gewonnen werden konnten, wurden pharmakologisch geprüft. Fig. 14 zeigt die geringe Blutdruck- und Atmungswirkung von 5 mg des Produktes 5 (947 F. 64). Eine darauf gegebene Dose Hypophysin entfaltet ihre volle Wirkung. Die Vorbehandlung mit Produkt 5 blieb absolut ohne Einfluß sowohl auf die Blutdruck- wie die Atmungswirkung des Hypophysins. Ebensowenig wie Produkt 5 kommen die Produkte 6, 7 und 8 für die Gesamtwirkung der Hypophysenextrakte auf Blutdruck und Atmung in Betracht. Fig. 15

zeigt am narkotisierten Kaninchen zuerst die Wirkung von 5 mg des Produktes 8 (947 F. 66), darauf diejenige der gleichen Dose des Produktes 6 (947 F. 65). Das 12 Minuten später, nachdem inzwischen noch 5 mg des Produktes 5 injiziert worden waren, gegebene Hypophysin ist, wenn auch etwas vermindert, durchaus typisch wirksam. Die aus den Extrakten isolierte Säure endlich, Produkt 7 (947 F. 54), besitzt die schwächste pharmakologische Wirkung unter allen isolierten Substanzen.

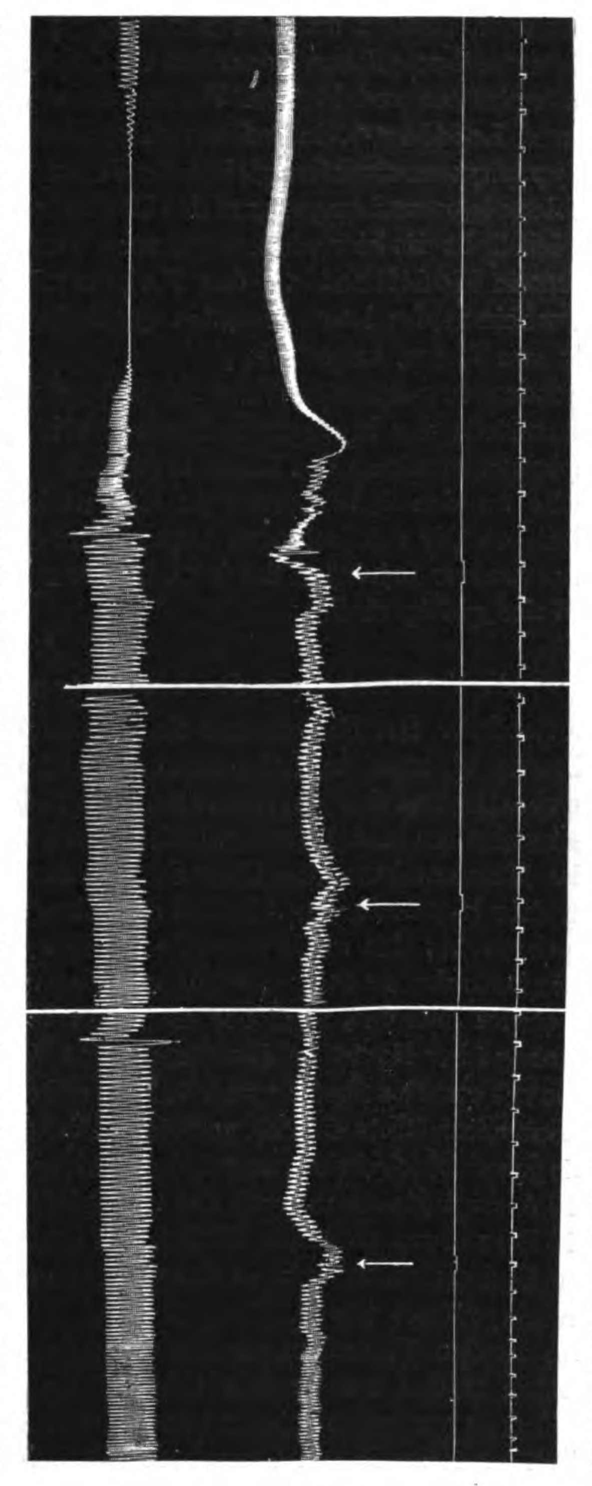


Fig. 15. Kaninchen. Blutdruck und Atmung. Bei ↑ erst 5 mg Produkt 8; dann 5 mg Produkt 6; dann 1 mg Hypophysin. Unterbrechung von erst 4, dann 12 Minuten. Zeit = 10 Sekunden. 1/2 Originalgröße.

III. Versuche an der Gebärmutter.

Die hauptsächliche therapeutische Bedeutung der Hypophysenextrakte beruht heute auf ihrer, wie erwähnt, von Dale zuerst beschriebenen Gebärmutterwirkung. Es lag darum nahe, Hypophysenextrakte in gleicher Weise wie Mutterkornextrakte nach der von E. Kehrer[1]) angegebenen Methode an der isolierten Gebärmutter ge-

[1]) E. Kehrer, Der überlebende Uterus als Testobjekt für die Wertigkeit der Mutterkornpräparate. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 58, 366. 1908.

eigneter Versuchstiere auf ihre Wirksamkeit zu prüfen. Ich verwandte zu meinen diesbezüglichen Versuchen die Organe von Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten. Vor kurzem erschien eine Publikation von Dale und Laidlaw[1]), in welcher diese Methode zur Wertbestimmung von Hypophysenextrakten gleichfalls Verwendung findet. Die Autoren empfehlen als besonders geeignet das Uterushorn virgineller Meerschweinchen. Ich habe die hier wiedergegebenen Versuche mit meiner unten beschriebenen Modifikation der Kehrerschen Methode großenteils vor Erscheinen der letztgenannten englischen Publikation, also unabhängig von dieser, angestellt.

Nachdem in genannter Weise das Hypophysin und die isolierten Einzelbestandteile der Hypophyse in ihrer Wirksamkeit vergleichend mit Hypophysenextrakten des Handels geprüft waren, unternahm ich noch Versuche an der Gebärmutter in situ narkotisierter Tiere, um festzustellen, ob die am isolierten Organ gemachten Beobachtungen auch bei intravenöser Injektion der betr. Substanzen am ganzen Tier in gleicher Weise gültig sind.

A. Versuche an der isolierten Gebärmutter.

Methodik. Bei Katzen und Kaninchen wurden die beiden Hörner des Uterus bicornis in Äthernarkose entnommen. Die Bauchwunde wurde vernäht und das Tier diente nach der Erholung zu andern Zwecken. Meerschweinchen und Ratten wurden durch einen Schlag betäubt, und vor der Herausnahme der Uterushörner durch einen Halsschnitt entblutet. Ein Horn oder nur ein Teil desselben wurde dann sofort im Versuch gebraucht; das andere wurde im Eisschrank in täglich erneuter säugetierisotonischer Ringerlösung aufbewahrt. Manches Gebärmutterstück erwies sich bei täglicher mehrstündiger Verwendung und Aufbewahrung über Nacht im Eisschrank eine Woche hindurch als brauchbar. Zum Versuch selbst verwandte ich Lockelösung, d. h. eine mit 0,1% Traubenzucker (stets frisch) versetzte Ringerlösung.

Die gebrauchte Versuchsanordnung ist aus Fig. 16 A und B ersichtlich. Fig. 16 A zeigt die Anordnung der verschiedenen Apparate und Gefäße, Fig. 16 B in etwas größerem Maßstab das mit Zu- und Abflußrohr versehene Becherglas, in welches das Gebärmutterhorn während des Versuches eingehängt wurde.

Das zu den Versuchen dienende Stückchen Uterushorn (U) wurde an beiden Enden mit starken Seidenfäden versehen: Vermittels des einen Fadens wurde das Präparat am rechtwinkelig gebogenen ausgezogenen Teil eines capillaren Glasrohres (*K*) befestigt, durch welches dem

[1]) H. H. Dale and P. P. Laidlaw, A Method of Standardising Pituitary (Infundibular) Extracts. Journ. of Pharmacology and Experimental Therapeutics 4, 75. 1912.



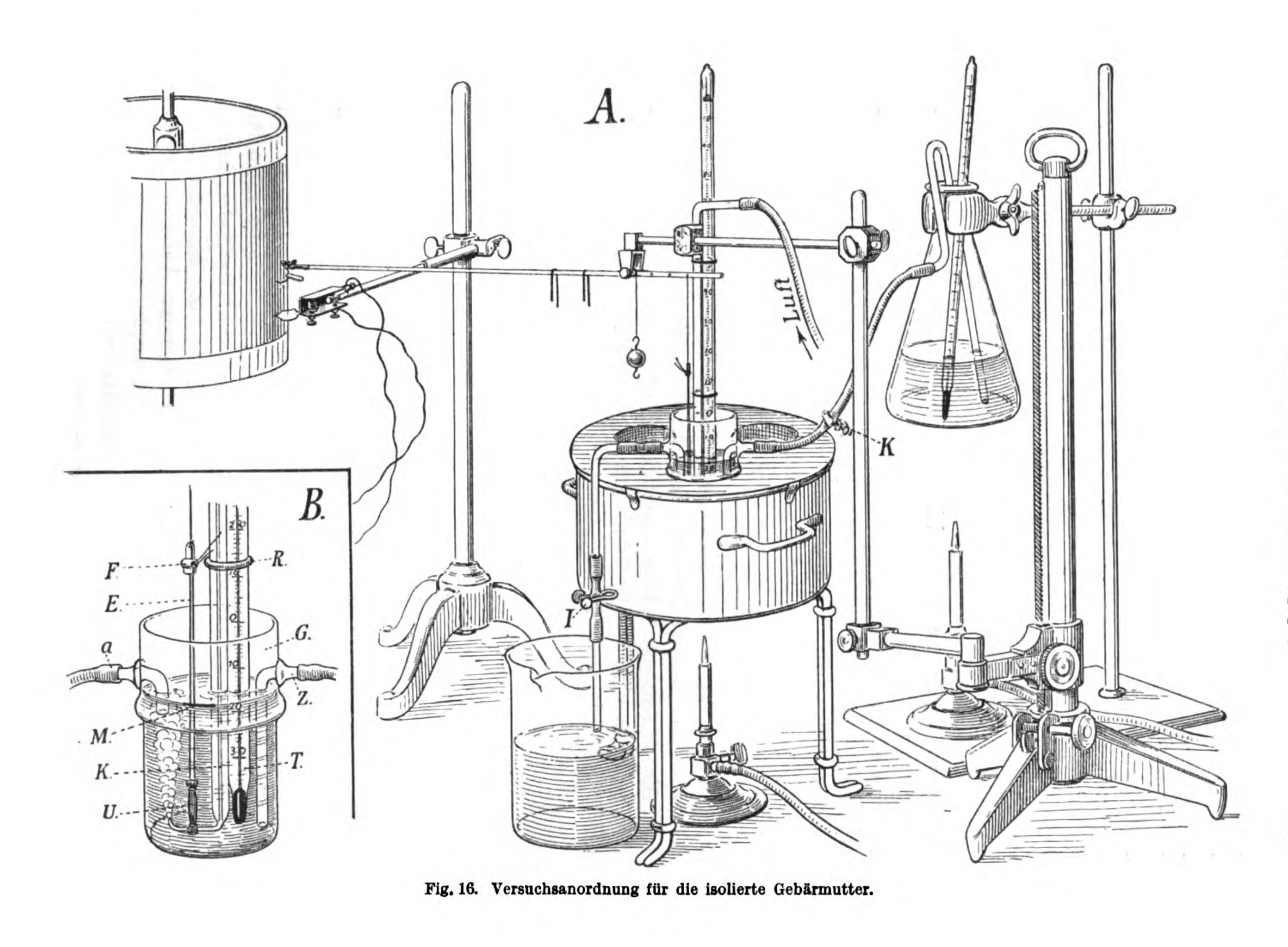


Fig. 16. Versuchsanordnung für die isolierte Gebärmutter.

Präparat während des Versuches Luft zugeführt wurde. Die beiden Enden (E) wurden mit einer federnden Stahlklammer (F) erfaßt, welche ihrerseits am registrierenden Strohhalm-Schreibhebel durch einen Faden aufgehängt wurde. Die federnde Klammer bietet die Möglichkeit, die Enden des Seidenfadens in verschiedener Höhe zu erfassen, wodurch der Schreibhebel bequem in horizontale Lage gebracht werden kann. Das Uteruspräparat war demnach während des Versuches zwischen Schreibhebel und dem luftzuführenden Glasrohr aufgehängt. Das capillare Glasrohr steckt in meiner Versuchsanordnung in der vertikalen Durchbohrung eines Korkes, der seinerseits durch eine zweite horizontale Durchbohrung am Arm eines Statives befestigt ist, welcher an seinem vorderen Ende den Schreibhebel trägt. Zwei Gummiringe (R) dienen zur Fixierung eines Thermometers (T) an dem capillaren Glasrohr. Der den Schreibhebel und zugleich die Aufhängevorrichtung des Uteruspräparates tragende Stativarm wird, wie Fig. 16 A zeigt, von einem mit Zahnstange und Trieb versehenen Stativ gehalten, welches ein Emporheben des Präparates über das Versuchsgefäß (G) und Wiedereinsenken in dasselbe ermöglicht. Während des Versuches ist das Präparat in 100 ccm beständig durchlüftete körperwarme Lockelösung eingetaucht. Die Marke (M) an dem Becherglas zeigt bei eingetauchtem Präparat den Stand von 100 ccm Flüssigkeit an. Das Versuchsgefäß besitzt, in seine Wand eingeschmolzen, zwei Glasröhren, von welchen eine (Z) der Zufuhr der erwärmten Lockelösung dient und in dem Gefäß bis nahezu auf den Boden reicht, während die andere (A) etwa 1 cm tief unter den gewöhnlichen Flüssigkeitsspiegel ragt und zum Abfluß der Lösung bestimmt ist. Beim Öffnen des Quetschhahnes (K) fließt aus dem 600 ccm fassenden Vorratsgefäß die auf 39° erwärmte Lockelösung in das Versuchsgefäß. Gleichzeitig wird durch Öffnen des Quetschhahnes (I) die entsprechende Menge abgelassen. Die Temperatur in dem Versuchsgefäß wird auf 40—41° gehalten, was mir bei Verwendung eines einfachen Emailletopfes mit Blechdeckel als Wasserbad und ein oder zwei Mikrobrennern stets leicht gelang.

Als Schreibhebel verwandte ich einen zehnfach vergrößernden Strohhalmschreibhebel mit optimaler Belastung. Bei der Aufzeichnung der Kontraktionen der sehr dünnen Stückchen des Meerschweinchen- und Rattenuterus muß die Reibung der Schreibhebelspitze am berußten Papier des Kymographions eine möglichst geringe sein. Die Aufzeichnung gelang mir besonders gut unter Verwendung von Stirnschreibung anstelle der gebräuchlicheren Tangentialschreibung. Auf dem Papier des sehr langsam gehenden Kymographions wurde unter die Uteruskurve jeweils die Zeit in Minuten aufgeschrieben.

Die hier beschriebene Versuchsanordnung ermöglicht es, das Uteruspräparat nach der Vergiftung wieder auszuwaschen. Ich habe die



Methode des Auswaschens früher erstmalig verwandt, um am isolierten Froschherzen den Gehalt von Muscarinlösungen unbekannter Konzentration durch Vergleichung mit bekannten Lösungen quantitativ zu bestimmen[1]). Die gleiche Methode ermöglicht es auch am isolierten Uterus, an demselben Gebärmutterstück Lösungen von Hypophysenextrakten oder Hypophysin unbekannter Stärke durch Vergleichung mit bekannten Lösungen zu dosieren. Auch Dale und Laidlaw arbeiten nach diesem Verfahren. In der Versuchsanordnung genannter Autoren scheint mir nicht gut, daß das Präparat während des Auswaschens mit der freien Luft in Berührung kommt und dadurch abgekühlt und gereizt wird. Bei meiner Anordnung ist die Reizung durch Abkühlung beim Auswaschen der Giftlösung auf ein Minimum reduziert. Ich erwärme die Ringerlösung im Becherglas auf etwa 41°, die in der Vorratsflasche nur auf 39°, lasse die etwas kältere, also spezifisch schwerere, Lösung am Boden des Gefäßes zu-, die leichtere wärmere Lösung oben abfließen. Dazu kommt, daß die ersten in das Versuchsgefäß fließenden Kubikzentimeter Flüssigkeit, die sich in dem Verbindungsschlauch finden, noch tiefere Temperatur haben, wodurch das Thermometer vorübergehend auf etwa 36° sinkt. Man könnte natürlich durch ein in dem Verbindungsrohr angebrachtes T-Rohr diese kältere Flüssigkeit erst beseitigen. Aber ich fand dies nicht nötig. Wie die wiedergegebenen Kurven zeigen, läßt sich in meiner Anordnung das Auswaschen ohne vorübergehende Arretierung des Schreibhebels, wie sie die englischen Autoren anwenden, bewerkstelligen, ohne jede Erschütterung oder intensivere Reizung des Präparates.

Durch den Umstand, daß während des Versuches Luft — reiner Sauerstoff ist überflüssig — durch die Lockelösung perlt, erhält das Präparat beständig kleine Stöße, wodurch die Reibung des Schreibhebels auf der berußten Papierfläche leichter überwunden wird. Zur Vergiftung wurde die zu prüfende Substanz, jeweilig in 1 (ausnahmsweise in $^1/_2$) ccm Flüssigkeit gelöst, aus einer Spritze mit feiner Nadel in das Versuchsgefäß eingespritzt. (Bei ↑.) Hatte die Zugabe der Lösung keine Wirkung auf das Präparat, so wurde nach 3—5 Minuten trotzdem gründlich ausgewaschen. (Bei ↓.) War Wirkung zu konstatieren, so wurde mit dem Auswaschen entsprechend länger gewartet. Etwa 400 ccm Flüssigkeit genügten in den meisten Fällen, bei nicht zu intensiver Vergiftung, zur Auswaschung. Konnte eine bestehende Tonussteigerung durch dieses erstmalige Auswaschen nicht behoben werden, so wurde nach etwa 5 Minuten von neuem gewaschen. Sollte ein Uteruspräparat zu mehrfachem Versuche dienen, so wurden jeweilig erst sehr verdünnte Lösungen einer zu prüfenden Flüssigkeit eingebracht,

[1]) H. Fühner, Nachweis und Bestimmung von Giften auf biologischem Wege. Berlin 1911. S. 137.



genau in der Weise, wie ich es früher bei der Wertbestimmung von Muscarinlösungen beschrieben habe. Auch scheinbar unwirksame Lösungen müssen wieder gründlich ausgewaschen werden, wenn es sich um möglichst exakte Dosierungen handelt, da wir es hier, wie beim Muscarin, mit „Potentialgiften“ zu tun haben im Sinne von Straub.

Versuche. Wie erwähnt, prüfte ich die Wirkung der verschiedenen Hypophysenbestandteile am isolierten Uterushorn von Katze, Kaninchen, Meerschweinchen und Ratte. Zur Verwendung kamen zumeist, und wo nicht anders angegeben, stets, Uteri nichtträchtiger Tiere. In Übereinstimmung mit Dale und Laidlaw stellte auch ich fest, daß die Uteri junger Meerschweinchen die gleichmäßigsten Resultate ergaben. Dagegen fand ich bei jungen Kaninchen, mit oder ohne Narkose operiert, manchen Uterus, der weder spontane Bewegungen zeigte, noch durch die Lösungen der Substanzen beeinflußt wurde. Anderseits gaben mir häufig, trotz der Narkose, die Organe von großen Kaninchen, namentlich von brünstigen Tieren, sehr gute Resultate und zeigten schöne regelmäßige Tätigkeit, wie z. B. in Fig. 19. Katzen verwandte ich seltener zu meinen Versuchen. Das Organ junger Meerschweinchen versagt fast nie. Selbst wenn kaum spontane Bewegungen zu registrieren sind, wie z. B. in Fig. 21, so ist das Präparat doch Hypophysensubstanzen gegenüber meist gut reaktionsfähig. Alte große Meerschweinchen fand ich manchmal brauchbar, wie aus Fig. 23 ersichtlich, wiederholt aber überempfindlich und zu spontanen Tetanis neigend. Der Uterus großer weißer Ratten ist ähnlich brauchbar wie das Meerschweinchenorgan.

Die wiedergegebenen Kurven sind, wo nicht anders angegeben, in Originalgröße reproduziert. Die verschiedene Größe der Kurven rührt nicht von verschiedener Schreibhebelvergrößerung her, sondern ist darauf zurückzuführen, daß verschieden lange Organstücke Verwendung fanden. Ich gebrauchte manches Mal Stücke, welche kaum 1 cm lang waren. Gewöhnlich nahm ich aber von Anfang an ein längeres Stück, und wenn dann die normalen Ausschläge bei der gebrauchten zehnfachen Vergrößerung sehr hohe waren, wurde das Stück auf die Hälfte oder ein Drittel verkürzt.

Die Versuche an den verschiedenen Tieren zeigen, daß der isolierte Uterus in gleicher Weise auf die Applikation von Hypophysenextrakt, von krystallisiertem Hypophysin und von seinen vier Bestandteilen reagiert. Als Maß der Wirkungsintensität kann nur die durch die Substanzen hervorgerufene Tonussteigerung dienen. Frequenzzunahme der normalen Pendelbewegung läßt sich quantitativ nicht bewerten.

Fig. 17 zeigt an einem Stück Uterushorn einer Katze intensive Tonussteigerung, hervorgerufen durch $^1/_{10}$ mg Hypophysin (zu 100 ccm Lockelösung). In Fig. 18 ist die Tätigkeit eines Stückes des zweiten

Uterushornes derselben Katze zu sehen, nachdem es schon 5 Tage im Eisschrank aufbewahrt worden war. Der Tonusanstieg durch die große

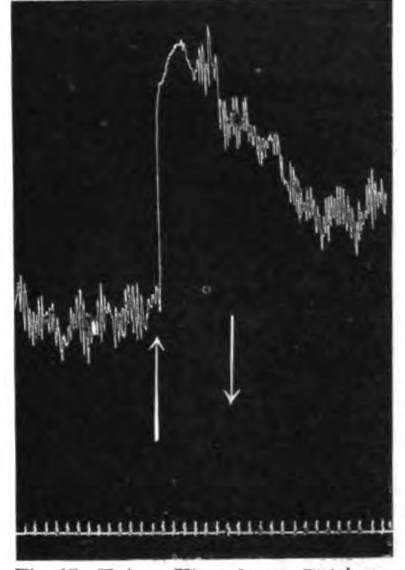


Fig. 17. Katze. Uterushorn. Bei ↑ Zugabe von $^1/_{10}$ mg Hypophysin. Zeit = Minuten.

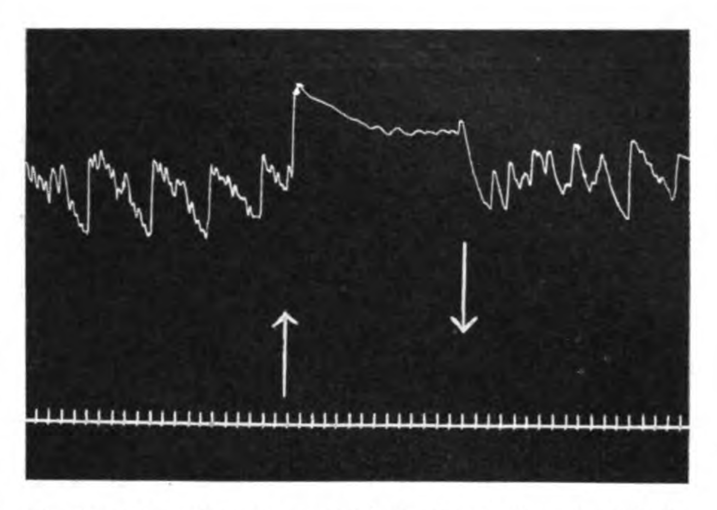


Fig. 18. Katze. Uterushorn. Bei ↑ Zugabe von $^1/_2$ mg Hypophysin. Zeit = Minuten.

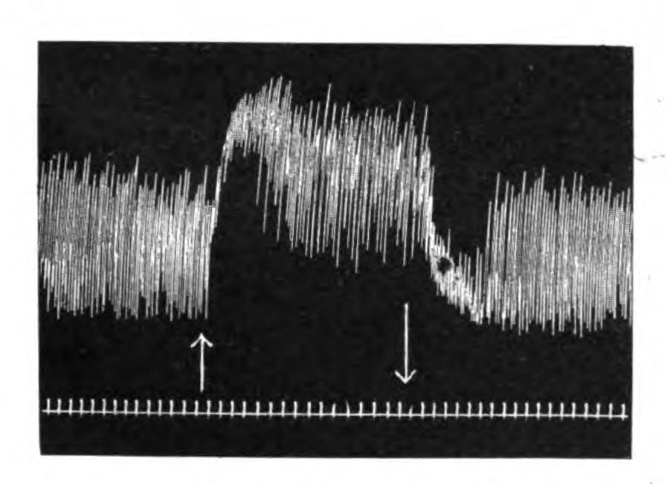


Fig. 19. Kaninchen. Uterushorn. Bei ↑ Zugabe von $^1/_{10}$ mg Hypophysin. Zeit = Minuten.

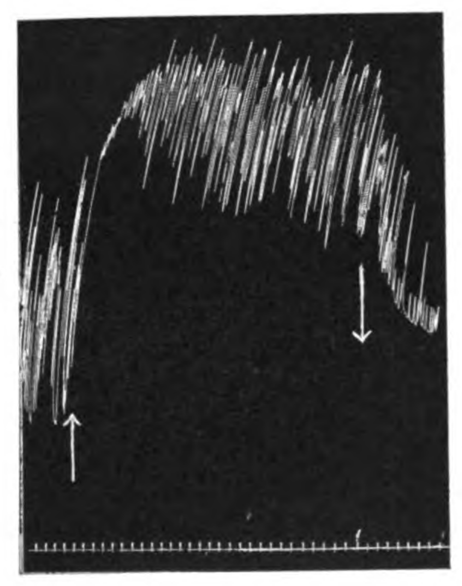


Fig. 20. Kaninchen. Uterushorn. Bei ↑ Zugabe von 2 mg Hypophysin. Zeit = Minuten. $^2/_3$ Originalgröße.

Menge von $^1/_2$ mg Hypophysin (wie immer auf 100 ccm Lösung) entspricht einer maximalen Kontraktion des sehr kleinen Organstückes.

Fig. 19 gibt die Wirkung von $^1/_{10}$ mg Hypophysin am isolierten Uterushorn eines großen brünstigen Kaninchens wieder. Das Präparat

zeigte sehr regelmäßige Pendelbewegungen. Die durch genannte Dose Hypophysin bewirkte Tonussteigerung ließ sich durch Auswaschen leicht vollkommen beseitigen. An einem größeren Organstück eines brünstigen 3450 g schweren Kaninchens zeigt Fig. 20 die $^1/_2$stündige Einwirkung der großen Dose von 2 mg Hypophysin. Trotz maximaler Tonussteigerung gehen die Pendelbewegungen an dem Präparat regelmäßig weiter.

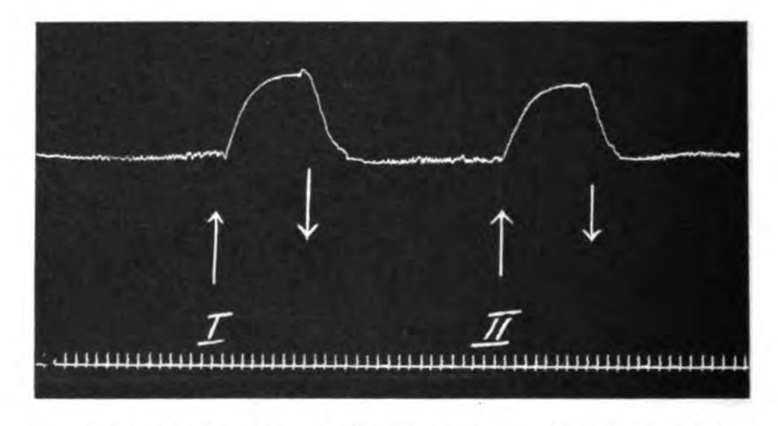


Fig. 21. Meerschweinchen. Uterushorn. Bei I Zugabe von $^1/_{10}$ ccm Pituitrin. Bei II von $^1/_{10}$ mg Hypophysin. Zeit = Minuten.

Fig. 21 zeigt eine Vergleichung der Wirkungsintensität von Pituitrin und Hypophysin an einem kleinen Uterusstück eines jungen Meerschweinchens von 330 g. Das Präparat zeigte nur schwache spontane Tätigkeit, war aber gut empfindlich gegenüber der Hypophysinwirkung. Der erste Tonusanstieg in der Figur wurde durch $^1/_{10}$ ccm Pituitrin hervorgerufen. Die zweite Kontraktion nach dem Auswaschen des Pituitrins durch $^1/_{10}$ mg Hypophysin. Fig. 22 zeigt an einem gleichfalls jungen Tier von 360 g stärkere spontane Tätigkeit. Neben der regelmäßigen Pendelbewegung traten an diesem Präparat, ähnlich wie in dem in Fig. 18 wiedergegebenen Versuch an der Katze, regelmäßige stärkere Kontraktionen des Organes auf. In solchem Falle setzte ich die zu prüfende Substanz immer auf der Höhe der Kontraktion zu. Bei vorhandener Wirkung trat wie in Fig. 22 eine Überhöhung des Plateaus der Kurve ein. Die Wirkung in diesem Versuche wurde wiederum durch $^1/_{10}$ mg Hypophysin hervorgerufen.

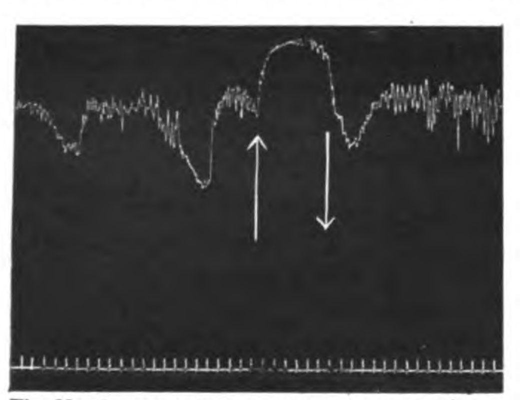


Fig. 22. Meerschweinchen. Uterushorn. Bei ↑ Zugabe von $^1/_{10}$ mg Hypophysin. Zeit = Minuten.

Die weiteren reproduzierten Kurven geben Resultate der Prüfung verschiedener Einzelbestandteile der Hypophyse wieder.

In Fig. 23 ist nacheinander die Prüfung von Produkt 1, 2 und 3 zu sehen. Das ziemlich lange zu dem Versuche verwandte Stück Uterushorn eines 600 g schweren Meerschweinchens zeigte große langsame Kontraktionen, war aber den Hypophysensubstanzen gegenüber wenig empfindlich. In Fig. 23 sind zunächst zwei normale Kontraktionen des Präparates wiedergegeben. Auf der Höhe der dritten Kontraktion erfolgte Zugabe von $^1/_2$ mg des Produktes 1. Dadurch wurde die Wiederausdehnung des kontrahierten Uterusstückes verzögert, aber keine Tonus-

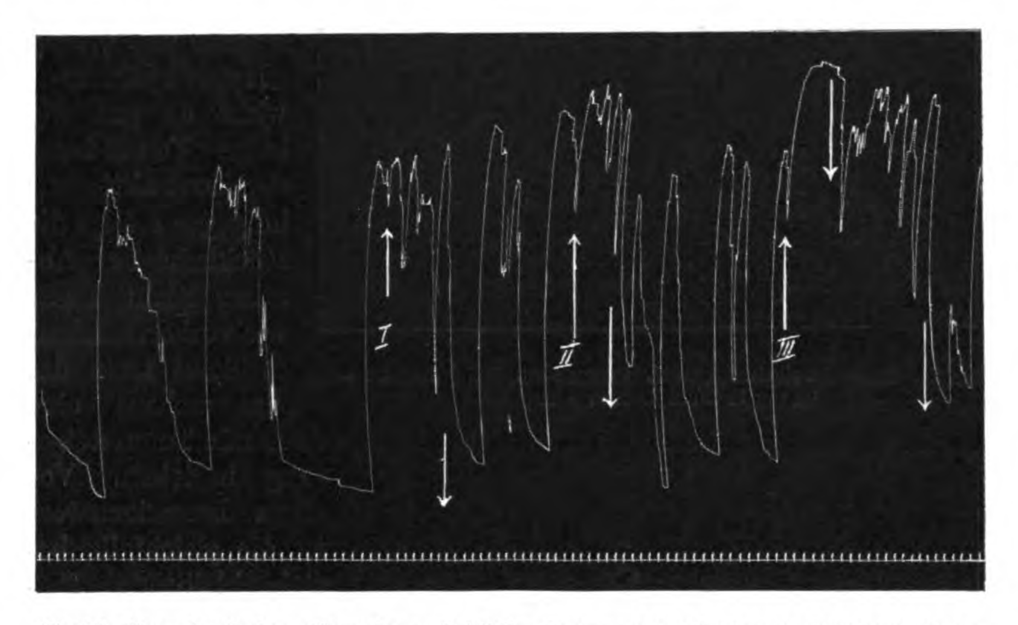


Fig. 23. Meerschweinchen. Uterushorn. Bei I Zugabe von $^1/_2$ mg Produkt 1. Bei II von $^1/_2$ mg Produkt 2. Bei III von $^1/_2$ mg Produkt 3. Zeit = Minuten. $^2/_3$ Originalgröße.

zunahme hervorgerufen. Als wirksamer erwies sich das darauf geprüfte Produkt 2, wieder in der Menge von $^1/_2$ mg zugesetzt, noch wirksamer das Produkt 3. Produkt 4 (die Mutterlauge und ebenso ihr krystallinischer Bestandteil) erwies sich am isolierten Uterus als etwa so wirksam wie Produkt 3. Seine Wirkung ist in Fig. 24 am regelmäßig arbeitenden Uterushorn eines einseitig frisch trächtigen Meerschweinchens von 360 g aufgezeichnet. Der Versuch wurde am nicht graviden Horn angestellt. Die in der Figur sichtbare Wirkung ist an dem empfindlich reagierenden Organ hervorgerufen durch die Menge von $^1/_{20}$ mg des Produktes 4.

Eine Prüfung der Produkte 1—3 am Uterus einer Ratte von 160 g ergab dieselbe Differenz der Wirkung wie am Meerschweinchen. Wie Fig. 25 an dem wenig empfindlichen Präparate zeigt, ist von den drei Produkten das zuerst in der Menge von $^1/_2$ mg gegebene Produkt 3 am



wirksamsten. Darauf hatte 1 mg von Produkt 1 nur geringe, 1 mg von Produkt 2 wieder stärkere Tonussteigerung an dem Präparat zur Folge.

Fig. 24. Meerschweinchen, gravid. Uterushorn. Bei ↑ Zugabe von $^1/_{20}$ mg Produkt 4. Zeit = Minuten.

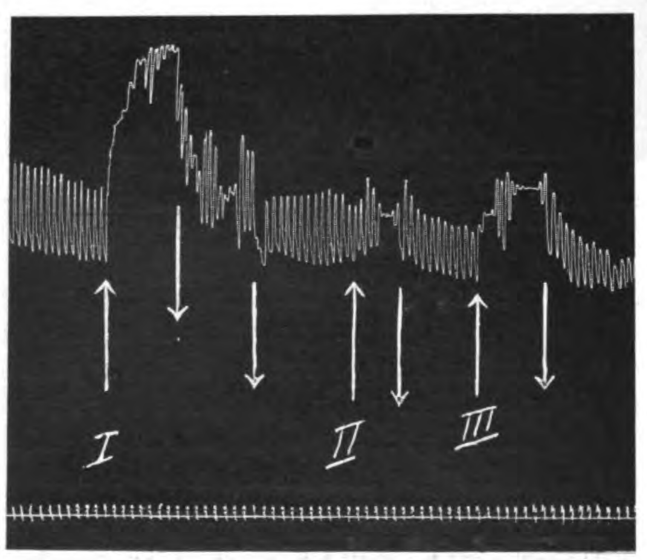


Fig. 25. Ratte. Uterushorn. Bei I Zugabe von $^1/_2$ mg Produkt 3. Bei II von 1 mg Produkt 1. Bei III von 1 mg Produkt 2. Zeit = Minuten.

Fig. 26 zeigt am Uterushorn einer einseitig graviden Ratte von 190 g zuerst zwei normale, selten erfolgende Kontraktionen, die aber nahezu maximal sein dürften. Zugabe von $^1/_{10}$ mg Hypophysin bewirkt so gut wie keine Verstärkung der Kontraktionen; hingegen erfolgt die Rückkehr zur Abszisse nicht mehr wie vorher, sondern es bleibt trotz des Auswaschens eine dauernde Tonussteigerung bestehen. Vor allem bemerkenswert ist die gleichfalls bestehenbleibende Frequenzzunahme der Kontraktionen. Darauffolgende Zugabe der großen Dose von 1 mg des Produktes 8 (Mutterlauge) hat geringe Abnahme der Einzelkontraktionen zur Folge bei etwas zunehmender Tonussteigerung.

Die noch weiterhin wiedergegebenen Kurven Fig. 27, 28 und 29 sind an Uterusstücken derselben Ratte von 180 g, einem Tier, das schon geboren hatte, aufgenommen. An diesen Organteilen wurden noch

einmal vergleichend alle acht Bestandteile der Hypophyse nacheinander geprüft.

Fig. 27 und 28 sind an demselben Uterushornstück, Fig. 29 am Tage darauf an einem Stück des zweiten Uterushornes aufgenommen.

Ich machte diese vergleichenden Versuche am Rattenuterus namentlich, um festzustellen, ob einer der Hypophysenbestandteile sich ähnlich verhält, wie das Histamin. Guggenheim[1]) hat vor kurzem gefunden, und ich[2]) konnte dies bestätigen, daß das Histamin am Uterus der Ratte anders wie am Organ von Katze, Kaninchen und Meerschweinchen wirkt. An letzteren bewirkt es in gleicher Weise wie das Hypophysin Tonussteigerung. Am Rattenuterus hingegen Tonusabfall. Ich konnte nun unter den acht genannten Hypophysenprodukten in der Tat eines finden, welches am Rattenuterus nicht ganz gleich, aber doch ähnlich dem Histamin wirkt. Es ist dies das in Wasser schwer lösliche Produkt 5.

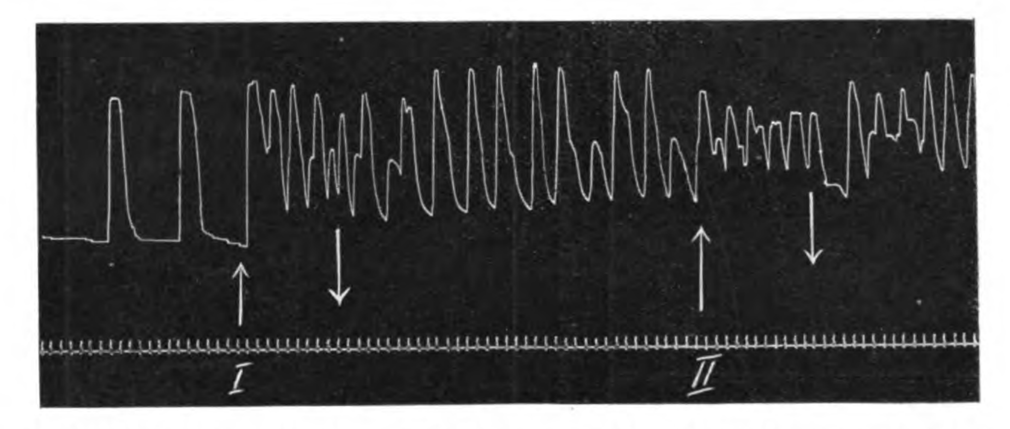


Fig. 26. Ratte, gravid. Uterushorn. Bei I Zugabe von $^1/_{10}$ mg Hypophysin. Bei II von 1 mg Produkt 8. Zeit = Minuten.

Fig. 27 zeigt in ihrem ersten Teil an dem regelmäßig und kräftig arbeitenden Organstück die Unwirksamkeit von 1 mg des Produktes 1. Im zweiten Teil dann die Wirkung von 1 mg des Produktes 5. Nach Zusatz desselben trat fast völliges Aufhören der spontanen Kontraktionen ein, die nach dem Auswaschen wieder einsetzten, um durch $^1/_2$ mg Histamin wieder unterdrückt zu werden. Ich bemerke, daß Produkt 5, am isolierten Organ anderer Tiere geprüft, in großen Dosen zwar nur schwache, aber immerhin deutliche Tonussteigerung hervorruft, während das Histamin viel intensiver wirkt. Produkt 5 erscheint unter den Substanzen des Phosphorwolframsäurefiltrates am Uterus jedenfalls als das wirksamste.

[1]) M. Guggenheim, Zur Kenntnis der Wirkung des p-Oxyphenyläthylamins. Therap. Monatshefte November 1912. S. 797.

[2]) H. Fühner, Über die Wirkung von Pituitrin und Histamin an der isolierten Gebärmutter. Therap. Monatshefte 1913. März. S. 202.

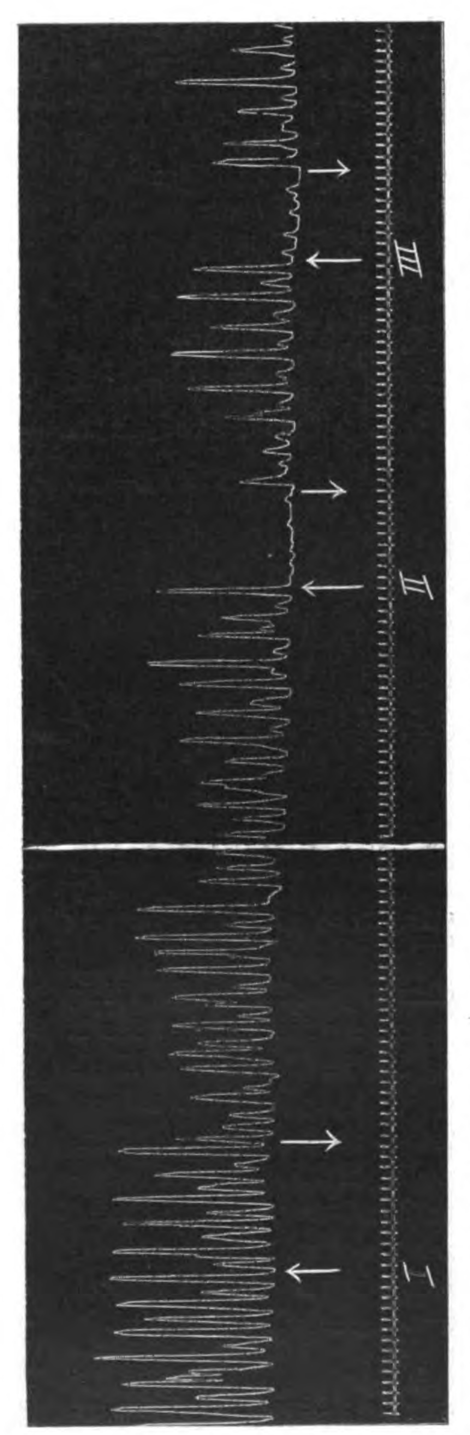


Fig. 27. Ratte. Uterushorn. Bei I Zugabe von 1 mg Produkt 1. Bei II von 1 mg Produkt 5. Bei III von $^1/_2$ mg Histamin. Zeit = Minuten.

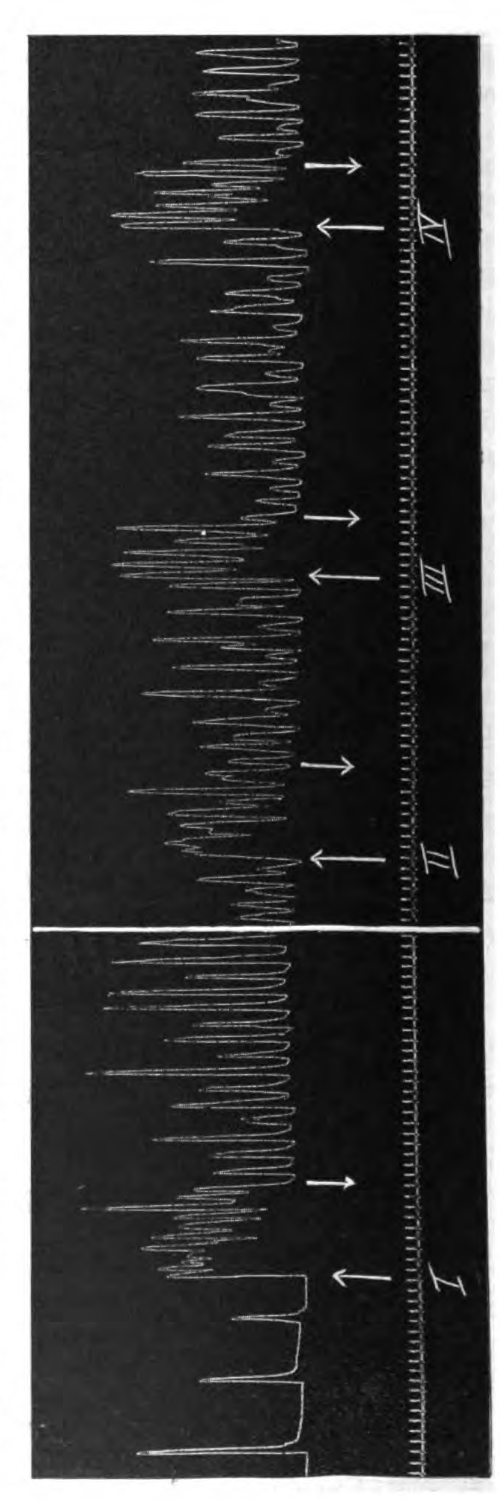


Fig. 28. Ratte. Uterushorn. Bei I Zugabe von $^1/_{10}$ mg Hypophysin. Bei II von $^1/_2$ mg Produkt 2. Bei III von $^1/_{10}$ mg Produkt 3. Bei IV von $^1/_{10}$ mg Produkt 4. Zeit = Minuten.

In Fig. 28 sind die Produkte 2, 3 und 4 in ihrer Wirksamkeit mit Hypophysin verglichen. Dabei erwiesen sich am Rattenorgan Produkt 3 und 4 als etwa so wirksam wie das Hypophysin selbst, Produkt 2 als weniger wirksam.

Fig. 29 zeigt am zweiten Horn desselben Tieres, das gut auf Hypophysin anspricht, die Unwirksamkeit von Produkt 6 und 7 und die an Produkt 5 erinnernde Wirkung von Produkt 8. (Mutterlauge aus 5—7.)

Die wiedergegebenen Versuche am isolierten Uterushorn der Ratte zeigen deutlich, daß an der charakteristischen Uteruswirkung der Hypophysenextrakte nur die Substanzen 2—4 beteiligt sind, während 1 und 5—8 keine nennenswerte Wirkung in dieser Richtung besitzen.

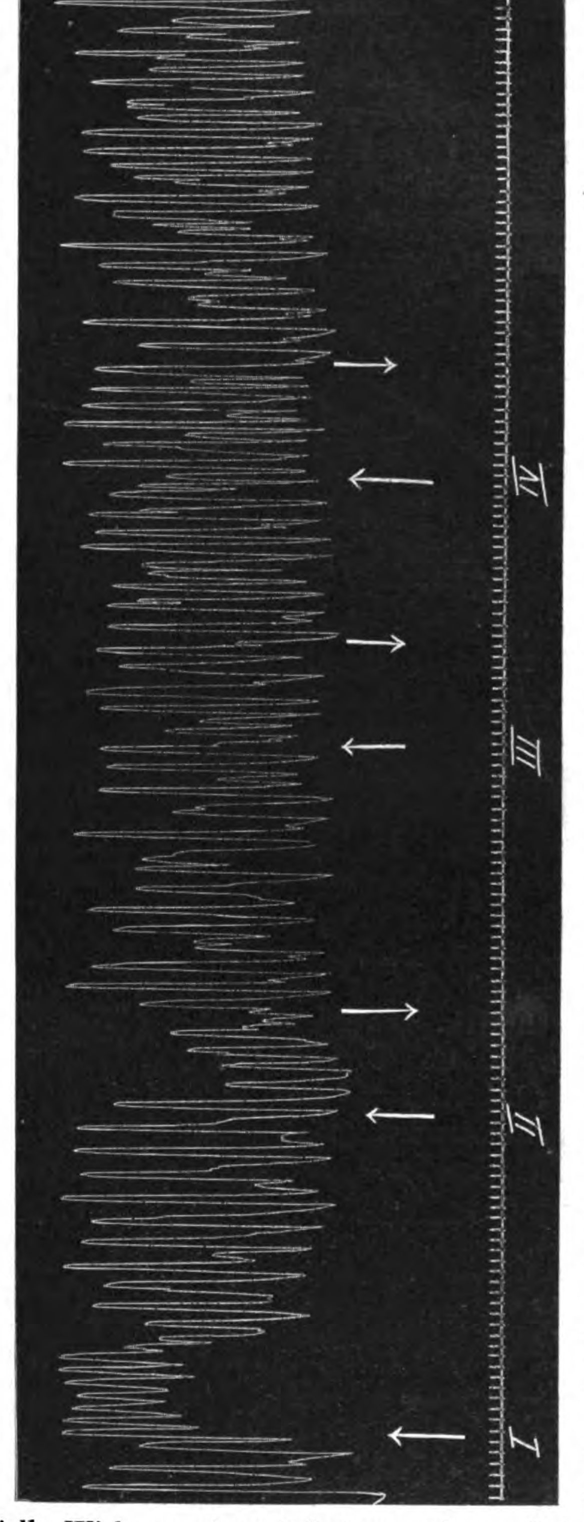


Fig. 29. Ratte. Uterushorn. Bei I Zugabe von $^{1}/_{10}$ mg Hypophysin. Bei II von 1 mg Produkt 8. Bei III von 2 mg Produkt 7. Bei IV von 1 mg Produkt 6. Zeit = Minuten.

B. Versuche an der Gebärmutter in situ.

Versuche am isolierten Organ, hier der Gebärmutter, können zwar wertvollen Aufschluß über die prinzipielle Wirkung einer Substanz geben, allein sie

lassen nicht voraussehen, ob dem betreffenden Produkt auch bei Applikation am ganzen Tier die am isolierten Organ beobachtete Wirkung zukommt. Versuche an der Gebärmutter in situ mußten darum mit den in Frage stehenden Hypophysensubstanzen noch angestellt werden. Nur für ein in solcher Weise erprobtes Produkt besteht die Wahrscheinlichkeit, daß es sich bei therapeutischer Verwendung am Menschen als gleichsinnig wirksam erweisen wird.

Tierversuche an der Gebärmutter in situ wurden schon von verschiedenen Autoren, z. B. von Kobert[1]), Jacobj[2]) und Vahlen[3]), namentlich zur Prüfung von Mutterkornpräparaten, angestellt. Graphisch registriert wurde die Tätigkeit der Gebärmutter gleichzeitig mit dem Blutdruck u. a. von v. Frankl-Hochwart und Fröhlich[4]) und Dale und Laidlaw[5]). Zu meinen Versuchen verwandte ich eine vor kurzem von P. Trendelenburg[6]) für die Registrierung der Darmtätigkeit am ganzen Tier angegebene Methode, welche sich mir als auch für die Gebärmutter brauchbar erwies.

In den Versuchen früherer Autoren wurde die Bauchhöhle des Tieres eröffnet, ein Stück Uterushorn fixiert und seine Bewegung auf einen Schreibhebel übertragen. Während der Versuchsdauer befand sich das Organ in freier Luft, war trotz wiederholter Befeuchtung teilweiser Vertrocknung ausgesetzt und arbeitete so unter abnormen Bedingungen. In der neuen Versuchsanordnung wird durch einen in die Bauchdecken eingenähten kurzen Schlot ein willkürlich begrenztes Uterusstück emporgezogen und die ganze Bauchhöhle des Tieres soweit mit körperwarmer Ringerlösung gefüllt, daß die Flüssigkeitskuppe in dem die Bauchdecken überragenden Schlot über dem Organstück steht. In dieser Versuchsanordnung befindet sich das Präparat sicherlich unter physiologisch günstigeren Bedingungen als im ersten Falle.

Methodik. Ein großes weibliches Kaninchen mit entleerter Harnblase wird durch Urethan (1 g pro kg Tier) narkotisiert. Zur intravenösen Injektion wird eine Kanüle in eine Vena jugularis und zu eventuellem Blutdruckversuch eine solche in eine Arteria carotis eingebunden. Durch einen etwa 12 cm langen oberhalb der Symphyse angelegten

[1]) R. Kobert, Über die Bestandteile und Wirkungen des Mutterkorns. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **18**, 366. 1884.

[2]) C. Jacobj, Das Sphacelotoxin, der spezifisch wirksame Bestandteil des Mutterkornes. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **39**, 142. 1897.

[3]) E. Vahlen, Clavin, ein neuer Mutterkornbestandteil. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **55**, 151. 1906.

[4]) L. v. Frankl-Hochwart und A. Fröhlich, l. c. S. 351.

[5]) H. H. Dale and P. P. Laidlaw, The Significance of the Supra-Renal Capsules in the Action of certain Alkaloids. Journ. of Physiol. **45**, 1. 1912.

[6]) P. Trendelenburg, Eine neue Methode zur Registrierung der Darmtätigkeit. Zeitschr. f. Biologie. 1913.



medianen Schnitt wird die Bauchhaut durchtrennt und diese zusammen mit den Milchdrüsen auf beiden Seiten zurückpräpariert. Dann wird in der Linea alba die Muskulatur und das Peritoneum durch einen 5 bis 7 cm langen Schnitt gespalten und in die Bauchhöhle vom unteren Schnittende aus zur Zurückdrängung der Därme und Freilegung der Gebärmutter ein Wattebausch eingeführt. Jugendliche Tiere mit sehr dünnen Uterushörnern sind zu den Versuchen ungeeignet. Große Tiere mit starkem Uterus geben fast immer gute Resultate. Zur Fixierung und Aufhängung des Organes sind drei möglichst dicke etwa 20 cm lange Seidenfäden erforderlich. Die Anbringung des ersten Fadens, der bestimmt ist, das Uterushorn aus der Bauchhöhle emporzuziehen, geschieht in der Weise, daß das Ligamentum latum an der Anheftungsstelle des Hornes einige Zentimeter von der Vagina entfernt durchstochen wird, worauf die beiden gleichlangen Enden des Fadens zusammengeknotet werden. Je etwa 2 cm von dieser Stelle entfernt, nach rechts und links, werden die beiden anderen Fäden unter dem Uterushorn durchgeführt zur seitlichen Begrenzung und Fixierung des Organteiles. Sie werden um das Horn zugeschnürt, doch nicht zu fest, da das weiche Organ selbst durch die dicksten Fäden leicht vollständig durchschnitten wird. Auch von diesen Fäden werden zweckmäßig die Enden zusammengeknotet. Nach Anlegung der drei Fäden wird, nach Entfernung des Wattebausches, der von Trendelenburg beschriebene Metallring in die Bauchdecken eingenäht, das Uterusstück vermittels des mittleren Fadens in den Glaskamin gezogen und letzterer in den Metallring eingesetzt, wobei man die seitlichen Fäden des Uterus am Korkring festhält. Dann wird die Leibeshöhle mit etwa 100 ccm körperwarmer Ringerlösung gefüllt, d. h. mit jeweils soviel, daß die Flüssigkeit in dem Schlot stets über dem Organstück steht. Der Metallring wird durch ein zwischen den Hinterbeinen des aufgebundenen Tieres gestelltes Stativ fixiert und der Bauch des Tieres mit Watte und Decken bedeckt, die mit einer Lampe bestrahlt werden.

An einem Stativ über dem Schlot wird der auch zu den Versuchen am isolierten Organ gebrauchte zehnfach vergrößernde mit Stirnschreiber versehene zweiarmige Strohhalmschreibhebel angebracht und mit dem aus dem Schlot herausragenden Seidenfaden verbunden. In meinen Versuchen wurde über der Uteruskurve, gleichfalls unter Verwendung von Stirnschreibung, entweder Blutdruck oder Atmung des Versuchstieres aufgezeichnet.

Bei brauchbaren Kaninchen beginnt der Uterus schon bald, wenn auch oft nur schwach, seine regelmäßige Tätigkeit. Bei Versuchstieren während der Lactationszeit beobachtet man meist stärkere Tätigkeit des Organs als bei den von mir in den Figuren als „virginell" bezeichneten. Da es sich bei letzteren um größere und zum Teil ältere Tiere



handelte, kann ich für die Korrektheit dieser Bezeichnung nicht einstehen. Ich gebrauchte diese Benennung nach dem Aussehen des Uterus, welcher nur mäßig stark und an dünnem, durchsichtigem Ligamentum

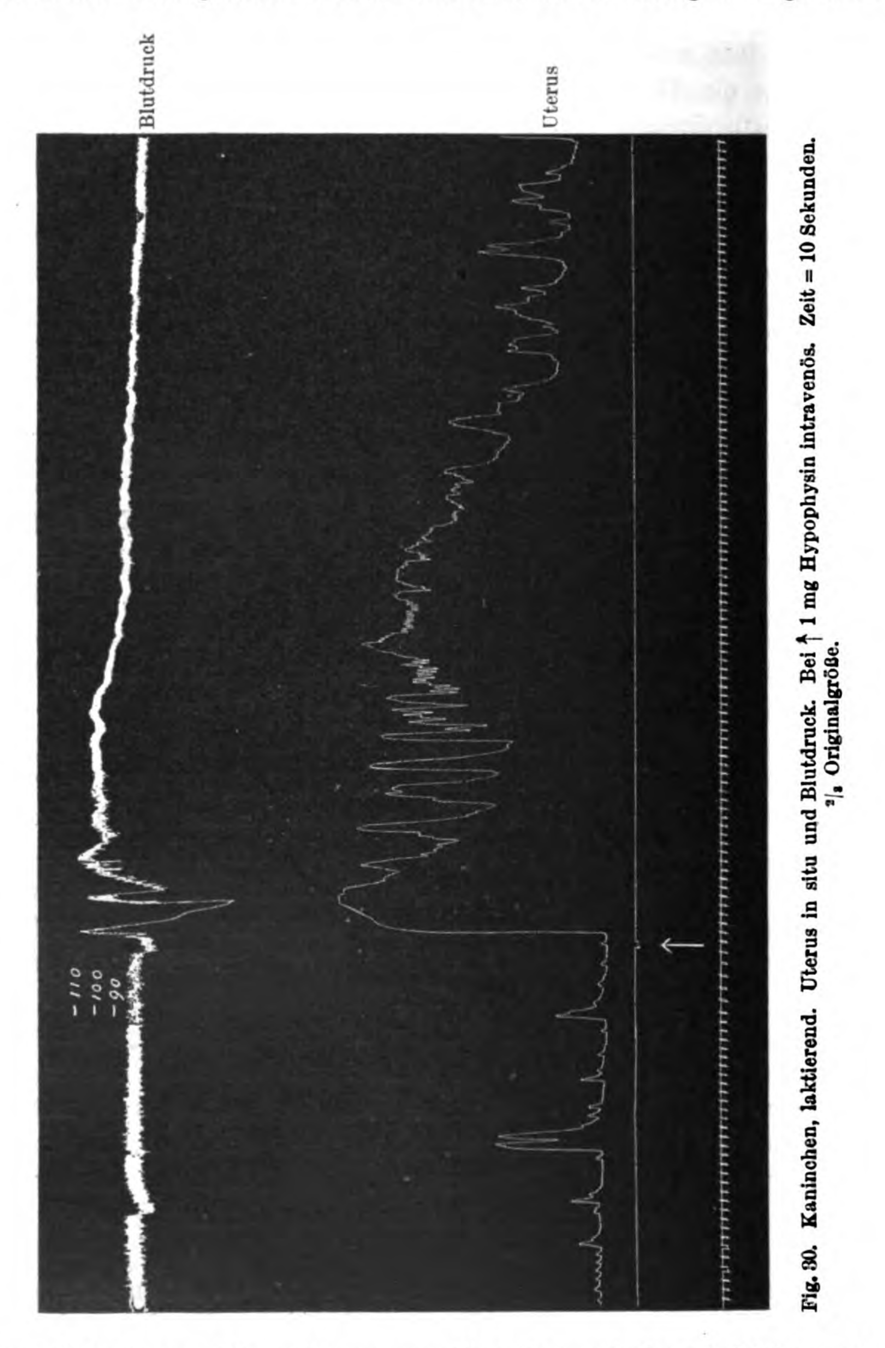


Fig. 30. Kaninchen, laktierend. Uterus in situ und Blutdruck. Bei ↑ 1 mg Hypophysin intravenös. Zeit = 10 Sekunden. $^2/_3$ Originalgröße.

latum fixiert war. Versuche an graviden Tieren habe ich bisher mit der Methode nicht angestellt.

Während der Uterus lactierender Tiere gewöhnlich schon normal

kräftige spontane Bewegungen zeigte (vgl. Fig. 31), war dies bei meinen als virginell bezeichneten Tieren nicht der Fall. Trotz guter Reaktionsfähigkeit wie in Fig. 32, war die normale Tätigkeit hier häufig eine nur minimale. Ob das betreffende Tier dann zu den Versuchen brauchbar war, zeigte sich erst aus dem Erfolg der ersten gegebenen Hypophysindose.

Die Kurven wurden bei langsamem Gang des Kymographions aufgenommen. Die gleichzeitig mit der Uteruskurve aufgenommene Blutdruck- oder Atmungskurve wurde dadurch stark zusammengeschoben. Doch lassen sich die charakteristischen Momente auch noch bei dieser Schreibung erkennen.

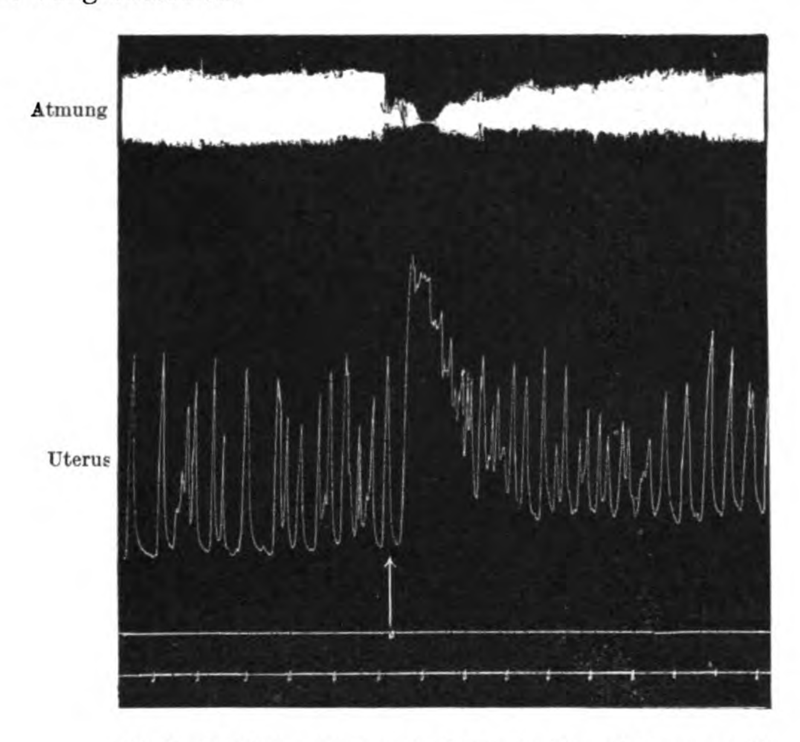


Fig. 31. Kaninchen, laktierend. Uterus in situ und Atmung. Bei ↑ 1/2 mg Hypophysin intravenös. Zeit = Minuten. 2/3 Originalgröße.

Versuche. In den angestellten Versuchen wurde neben der Uterustätigkeit Blutdruck und Atmung registriert, um festzustellen, inwieweit Gleichzeitigkeit der verschiedenen Wirkungen des Hypophysins vorhanden ist.

Wie Fig. 30 an einem lactierenden Kaninchen von 1900 g, welches drei Wochen vorher geboren hatte, zeigt, fällt nach intravenöser Injektion der stark wirkenden Dose von 1 mg Hypophysin das Maximum der Blutdrucksenkung mit dem Höhepunkt der Uteruskontraktion zusammen. Bei der darauffolgenden Blutdrucksteigerung beginnt die Uteruskontraktion allmählich wieder nachzulassen. Jedenfalls läßt sich kein Parallelismus von Blutdrucksteigerung und Uteruskontraktion fest-



stellen, wie dieses früher schon v. Frankl-Hochwart und Fröhlich (l. c. S. 353) für das Pituitrin angegeben haben.

Von einem gleichfalls lactierenden Tier von 3070 g, welches sechs Wochen vor dem Versuch geboren hatte, sind die Kurven der Figur 31 aufgezeichnet und zwar gleichzeitig die Atmung mit der Uterustätigkeit. Die Hypophysindose von $^1/_2$ mg macht an dem spontan sehr stark sich kontrahierenden Präparat eine maximale Uteruskontraktion von nicht sehr langer Dauer. Wie im vorhergehenden Versuch fällt das Maximum der Uteruskontraktion auch hier wieder mit dem Maximum der Blutdrucksenkung zusammen, denn die in der Figur sichtbare Atmungsspindel entspricht nach dem früher Gesagten in ihrem breitesten Teil dem niedrigsten Stande des Blutdruckes.

Von einem drei Kilogramm schweren Kaninchen mit virginell aussehendem Uterus rühren die Kurven der Fig. 32 her. Dem Versuchstier, welches nur sehr schwache spontane Uteruskontraktionen zeigte, wurde dreimal nacheinander je 1 mg Hypophysin injiziert. Der Versuch zeigt zunächst einmal, daß auch am virginell aussehenden Organ bei wiederholter Injektion eine Verstärkung und Frequenzzunahme der Einzelkontraktionen hervorgerufen werden kann. Dann aber veranschaulicht er das wichtige Ergebnis, daß das Hypophysin auch bei wiederholter intravenöser Injektion stark wirksamer Dosen jeweils Tonuszunahme des Uterus hervorruft, während die gleichzeitig registrierte Atmung (oder der Blutdruck) nur das erstemal stärker beeinflußt wird. Dieses Ergebnis, das sich mit Pituitrin Parke Davis & Co. genau in gleicher Weise erhalten läßt, steht in Widerspruch mit den Angaben von v. Frankl-Hochwart und Fröhlich (l. c. S. 354), welche spätere, nach der ersten injizierte Pituitrindosen unwirksam fanden. Es ist dies umso auffallender, als genannte Autoren nur jeweils 0,3 ccm Pituitrin injizierten, dazu noch von dem früher von der Fabrik nur halb so wirksam wie heute hergestellten Präparat. Belegkurven für diese Angaben sind in der genannten Arbeit nicht enthalten. Vielleicht kommt als Ursache der beobachteten Unwirksamkeit wiederholter Pituitrininjektion zu rasch nacheinander erfolgte Reinjektion in Betracht. In meinem wiedergegebenen Versuche wartete ich bis zur neuen Injektion jeweils die Wiederausdehnung des Gebärmutterstückes zur normalen Länge ab, im Durchschnitt etwa 10 Minuten. Injiziert man eine neue Dose früher, so wird ihre Wirkung stark verringert. Auch in dem dargestellten Versuch erwies sich Dose 2 und 3 als schwächer wirksam, wie die erste. Nur wenn man 30—50 Minuten nach Injektion von 1 mg Hypophysin zuwartet, erreicht die Wirkungsstärke der neuen gleichen Dose wieder die ursprüngliche Größe.

Die Tatsache, daß bei genügend langsamer Reinjektion von Hypophysin gleichstarke Uteruswirkung bei gleichgroßer Dose erhalten wird,



ermöglicht die quantitative vergleichende Prüfung verschiedener Hypophysenextrakte bzw. Hypophysenbestandteile in der angegebenen Weise am Uterus in situ.

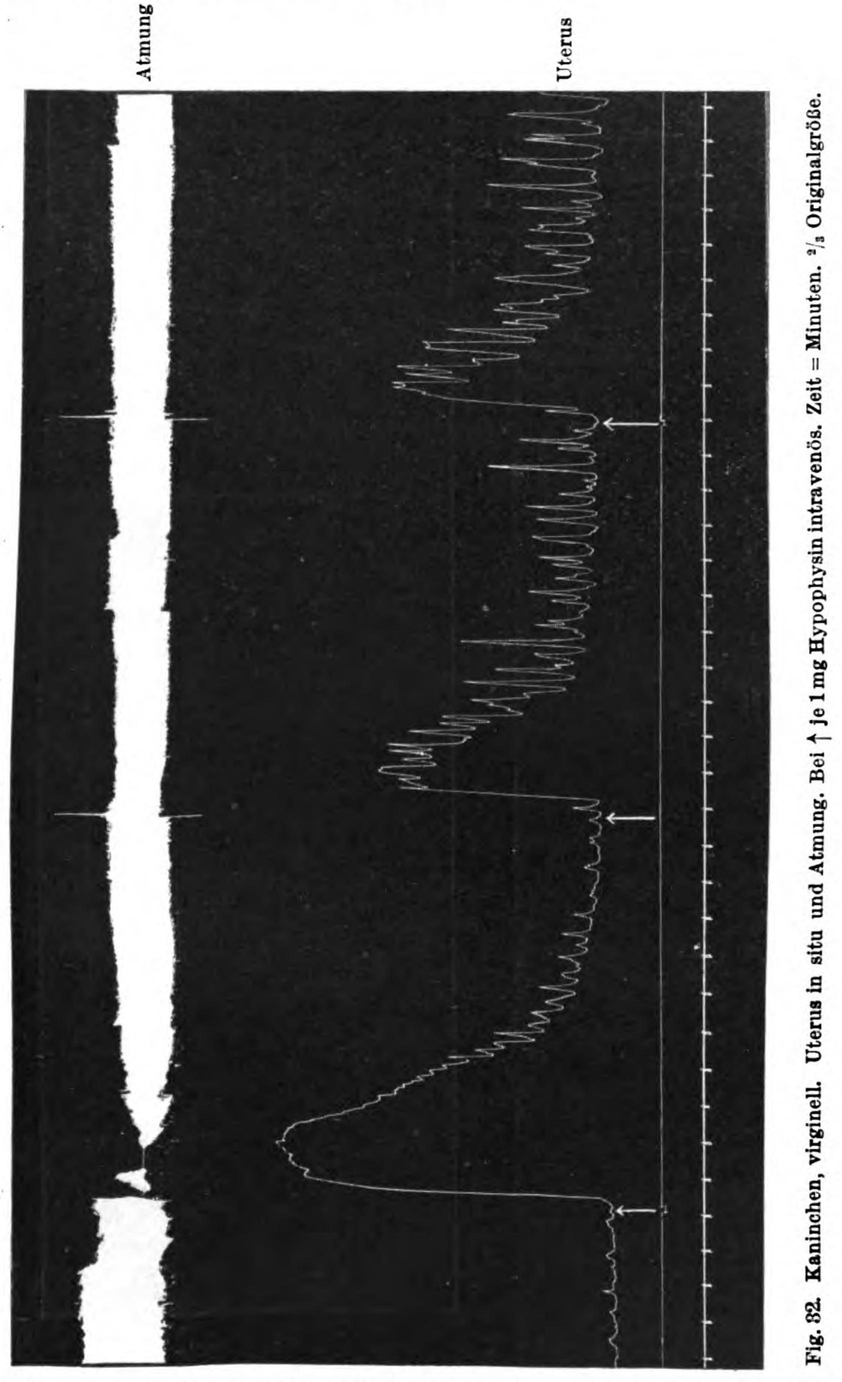
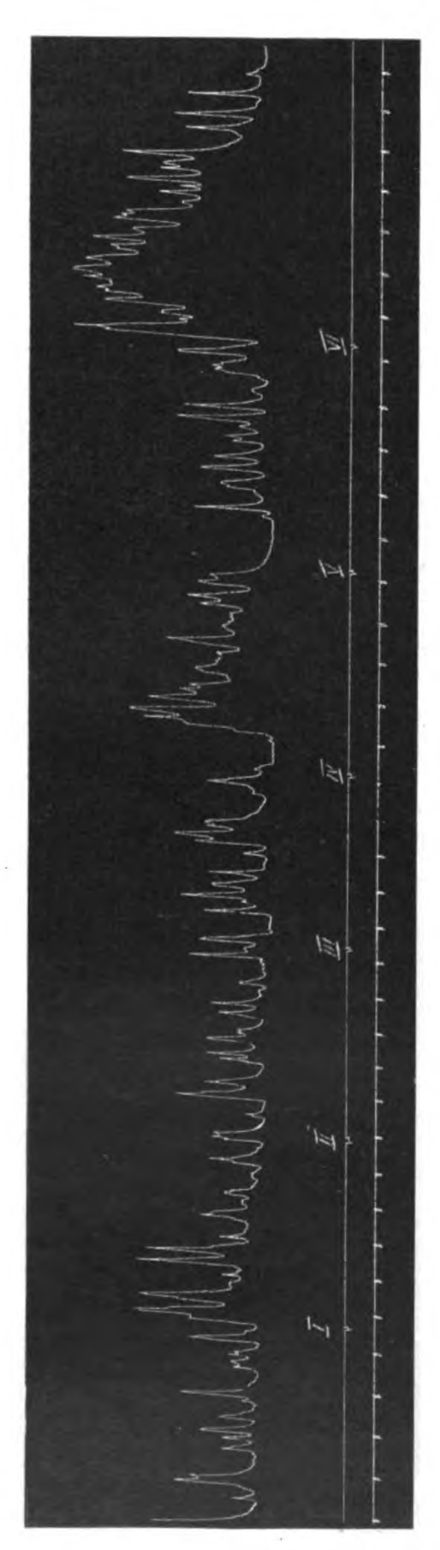


Fig. 32. Kaninchen, virginell. Uterus in situ und Atmung. Bei ↑ je 1 mg Hypophysin intravenös. Zeit = Minuten. $^{2}/_{3}$ Originalgröße.

Will man nach der Einzelinjektion einer zu prüfenden Substanz nicht zu lange auf das Abklingen der Wirkung warten, so muß



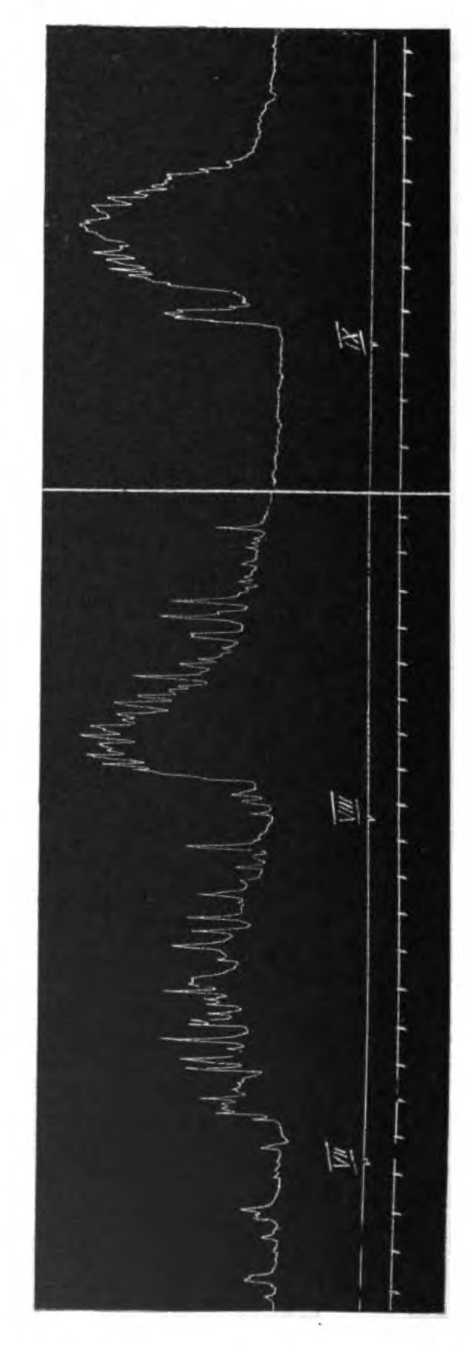


Fig. 33. Kaninchen, virginell. Uterus in situ. Bei I 10 mg Produkt 8; bei II 3 mg Produkt 7; bei III 5 mg Produkt 6; bei IV 5 mg Produkt 5; bei V 5 mg Produkt 1; bei VI 1 mg Produkt 4; bei VII 1 mg Produkt 2; bei VIII 1 mg Produkt 3; bei IX 1 mg Hypophysin intravenös. Zeit = Minuten. 2/3 Originalgröße.

man, wie am isolierten Organ, mit möglichst schwach wirksamen Dosen arbeiten.

Fig. 33 zeigt eine vergleichende Prüfung aller acht isolierten Hypophysenbestandteile untereinander und mit Hypophysin an demselben Tiere durchgeführt. Die Uteruskurven rühren von einem gleichfalls mehrere Kilogramm schweren Kaninchen mit virginell aussehendem Uterus her. Das Organ zeigte zu Anfang nur sehr geringe spontane Tätigkeit, etwa wie vor der Injektion IX in der Kurve. Vor der Injektion I war erst mehrmals 1 mg Hypophysin gegeben worden, mit ähnlicher Wirkung, wie in Fig. 32. Die dadurch hervorgerufene oft lange andauernde Verstärkung der Pendelbewegung des Uterus war hier noch vorhanden. Die zu prüfenden Substanzen wurden der Reihe nach injiziert und zwar wurde mit den unwirksamen oder wenig wirksamen Produkten 8, 7, 6 und 5 begonnen. In Dosen von 10 mg zeigte 8 geringe, 5 in Menge von 5 mg etwas stärkere Wirkung, während 7 und 6 unwirksam erschienen. Bei V wurde im Anschluß an die Injektion von 5 mg des Produktes 5 von Produkt 1 5 mg injiziert. Der Effekt dieses schwachwirksamen Produktes 1 wurde durch die vorangegangene Injektion des Produktes 5 beeinträchtigt und wäre ohne diese wohl stärker ausgefallen. Bei VI wurde dann 1 mg von Produkt 4 (Mutterlauge), bei VIII 1 mg von Produkt 3 injiziert, beide mit etwa gleichstarker Wirkung wie das später, bei IX, gegebene Hypophysin, während sich bei VII Produkt 2 wieder als schwächer wirksam erwies.

Die vergleichende Prüfung der acht Hypophysenbestandteile am Uterus in situ ergab genau dieselben Resultate, wie ihre Prüfung am isolierten Organ.

IV. Ergebnisse der Tierversuche.

Nach den Versuchen früherer Autoren besitzen Hypophysenextrakte neben einer, die Herzpulse verstärkenden Wirkung zum Teil pressorische, zum Teil depressorische Wirkung auf den Blutdruck. Die genannten Wirkungen sollen nach Cyon und nach Schäfer und Vincent auf drei verschiedene Substanzen zurückzuführen sein. Schäfer und Vincent nehmen im Hypophysenextrakt die Existenz einer pressorischen und einer depressorischen Substanz an, Cyon außerdem einer Substanz ohne besondere Blutdruck-, hingegen mit ausgeprägter Herzwirkung. Alle diese drei Wirkungen besitzt nun das kristallisierte Hypophysin. Da dasselbe sich in vier Bestandteile zerlegen läßt, so war es denkbar, daß die genannten Wirkungen sich auf diese Produkte verteilen. Das ist aber nicht der Fall. Die drei ersten der beschriebenen isolierten Produkte des Hypophysins zeigen trotz quantitativer Verschiedenheiten qualitativ dieselbe Wirkung am Kaninchen: sie besitzen alle, jede für sich, die Herzwirkung und die beiden



Wirkungen auf den Blutdruck. Wichtig ist aber, daß die Intensität der einzelnen Wirkungen von der Rasse, vom Zustand der verwandten Kaninchen, von der Narkosentiefe etc. abhängt und modifiziert wird, daß weiterhin bei anderer Tierart (Katzen) auch die Qualität der Wirkungen wechselt.

Dies gilt in gleicher Weise für die beschriebene wohl zentral bedingte Atmungswirkung.

Die Herz- und Blutdruckwirkung des Hypophysins ist an die ersten drei aus ihm dargestellten Produkte gebunden. Die typische Atmungswirkung kommt nur den Produkten 2 und 3 zu, fehlt aber 1 und 4 fast völlig. Die therapeutisch dann in erster Linie wertvolle Gebärmutterwirkung verteilt sich, ähnlich wie im Mutterkorn, auch in der Hypophyse auf eine Mehrheit von Substanzen und ist auf Produkt 2, 3 und 4 zurückzuführen, während Produkt 1 kaum daran beteiligt ist.

Es ist von früheren Autoren (Dale) daran gedacht worden, zur Wertbestimmung der Hypophysenextrakte, wie beim Adrenalin, die Blutdruckwirkung heranzuziehen. Nun besitzt wohl ein sachgemäß hergestelltes Hypophysenextrakt bei guter Blutdruckwirkung auch gute Wirkung auf die Gebärmutter. Aber abgesehen von der individuellen Verschiedenheit der Versuchstiere gegenüber der Blutdruckwirkung von Hypophysenextrakten und der abgeschwächten Wirkung bei wiederholter Injektion — Übelstände, welche sich mehr oder weniger umgehen lassen —, ist nach dem Gesagten bei den einzelnen Hypophysenbestandteilen die Blutdruckwirkung kein Maß der Uteruswirkung. Ich hatte ursprünglich einen Parallelismus von Uterus- und Atmungswirkung vermutet, aber auch dieser besteht für die einzelnen Bestandteile nicht, so daß auch die qualitativ zur Charakterisierung des Hypophysenextraktes so geeignete und schon am nicht narkotisierten Tier bequem zu prüfende Atmungswirkung keinen Maßstab für die Uteruswirkung abgibt. Die Wertigkeitsbestimmung der Hypophysenextrakte und ihrer Bestandteile kann darum jeweils rationell nur an dem Organ durchgeführt werden, dessen therapeutische Beeinflussung beabsichtigt ist. Meine bisher unternommenen Versuche geben deshalb auch keinen Anhaltspunkt dafür, welche Bestandteile der Hypophyse für die Nieren-, Darm- und Milchdrüsenwirkung etc. in Betracht kommen.

Das Hypophysin besitzt die interessante Eigenschaft, daß es bei mehrmaliger intravenöser Injektion an Kaninchen nicht wie das Adrenalin gleichstarke Ausschläge des Blutdruckes hervorbringt, sondern daß die Wirkung rasch abnimmt und schließlich ausbleibt. Beginnt man mit kleinen unwirksamen Dosen die Injektionen, so kann man sich derart in die Wirkung „einschleichen", daß später gegebene, sonst wirksame Dosen ohne Erfolg bleiben. Ich habe diese Erscheinug

früher für das Pituitrin (Münch. med. Wochenschr.) beschrieben; sie gilt in gleicher Weise für seinen wirksamen Bestandteil, das Hypophysin. Sie gilt, wie ich ebenfalls schon erwähnte, auch für das ähnlich wirkende Histamin. Die Produkte verhalten sich also, dem Muskarin entsprechend, als „Potentialgifte" im Sinne von Straub und äußern ihre charakteristische Wirkung nur bei genügendem Konzentrationsgefälle zwischen der applizierten Lösung und dem Angriffsort.

Wie Dale früher angegeben hat, wird die aktive Substanz der Hypophyse im Harn ausgeschieden. Von der Geschwindigkeit der Ausscheidung, eventuell von nebenher stattfindender Zerstörung im Organismus, wird es nun durchaus abhängen, wann nach einer injizierten wirksamen Dose eine später injizierte gleichgroße wieder dieselbe Wirkung entfaltet. Dale und Laidlaw[1]) haben gezeigt, daß bei Verwendung von Hypophysenextrakt die Mengen sich derart bemessen lassen, daß wiederholte Injektion jeweils ungefähr die gleiche Blutdruckwirkung besitzt. Das ist nach dem Gesagten nur möglich und verständlich, wenn die Dosen verhältnismäßig klein sind und vor allem, wenn sie in bestimmtem, nicht zu kurzem Zeitintervall injiziert werden. Nur wenn bei Injektion einer neuen Menge die vorhergehende unterdessen ausgeschieden oder zerstört ist, wird dieselbe die Wirkung der früheren zeigen. In der Publikation von Dale und Laidlaw fehlt die Angabe der Zeitintervalle. Häufig liest man bei der Wirkung des Adrenalins verzeichnet, daß wiederholte Dosen dieselbe Blutdruckwirkung besitzen. Auch hier sind Dosenangaben ohne Angabe des Zeitintervalls unkorrekt, wie am besten die von Kretschmer[2]) beschriebene Tatsache zeigt, daß bei kontinuierlicher Adrenalinzufuhr der Blutdruck dauernd gesteigert bleibt.

Als Resultat meiner Versuche sei dann nochmals hervorgehoben, daß man bei intravenöser Injektion von Hypophysin an Kaninchen sehr gut wiederholt nacheinander maximale Uteruskontraktionen hervorbringen kann. Auffallend ist hierbei, daß man bei gleicher Dose viel rascher wieder Uteruswirkung, als Blutdruck- und Atmungswirkung erzielen kann. Dies wäre ohne weiteres verständlich bei geringerer Anspruchsfähigkeit[3]) des Uterus gegenüber dem Hypophysin, als sie dem Gefäßsystem und Atmungszentrum zukommt. Eine solche existiert aber nicht, sondern im Gegenteil ist am narkotisierten Kaninchen im allgemeinen durch geringere intravenöse Dosen maximale Gebärmutter-

[1]) H. H. Dale and P. P. Laidlaw, A Method of Standardising Pituitary (Infundibular) Extracts. l. c. p. 78 u. 90.

[2]) W. Kretschmer, Dauernde Blutdrucksteigerung durch Adrenalin und über den Wirkungsmechanismus des Adrenalins. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **57**, 423. 1907.

[3]) Zum Teil ist das raschere Abklingen der Uteruswirkung wohl auf die verhältnismäßig geringe Substanzmenge zurückzuführen, welche bei der Verteilung des intravenös gegebenen Hypophysins im Körper in das Organ gelangt.



wirkung hervorzurufen, als typische Blutdruck- und Atmungswirkung, so daß die Uteruswirkung des Hypophysins als eine spezifische bezeichnet werden kann.

Man muß wohl annehmen, daß das Hypophysin rascher im Uterus zerstört oder wieder ausgeschieden wird als in den Blutgefäßen und im Zentralnervensystem. Für die Gebärmutter des Kaninchens in situ läßt sich aus meinen allerdings nicht speziell in Hinblick hierauf unternommenen Versuchen ersehen, daß nach Ablauf von 40—60 Minuten 1 mg Hypophysin, intravenös injiziert, wieder dieselbe Wirkung erreichen kann, wie anfänglich, während es sicherlich viel länger währt, bis nach Injektion dieser Dose die Blutdruck- und Atmungswirkung in der ursprünglichen Intensität wiederkehrt. Es wäre nicht uninteressant, diesen Zeitpunkt für die verschiedenen Wirkungen vergleichend zu bestimmen.

Erwähnen möchte ich dann noch ein Ergebnis, welches von mir wiederum schon früher mit Pituitrin erhalten wurde und auch für das Hypophysin gilt. Ich meine die gegenseitige Beeinflussung von Hypophysin und Histamin.

Injiziert man einem Kaninchen erst größere Dosen Hypophysin (z. B. 2 mal 5 mg) und dann eine sonst stark wirkende, für manche Tiere schon tödliche Menge von 2 mg Histamin in angemessenem Intervall von je etwa 5 Minuten, so wird dieselbe in ihrer Wirkung auf Blutdruck und Atmung abgeschwächt erscheinen. Umgekehrt wird die Hypophysinwirkung durch Vorbehandlung der Kaninchen mit Histamin abgeschwächt. Dasselbe gilt für die Uteruswirkung am Organ in situ. Der Zeitpunkt der verschiedenen Injektionen nacheinander ist aber auch hier wieder maßgebend für die Wirkung. Aus der Nichtbeachtung dieses Faktors erklären sich vielleicht die schwankenden Resultate in den Versuchen von Fröhlich und Pick[1]) mit Histamin und Pituglandol, wie früher die Unwirksamkeit wiederholter Pituitrindosen am Uterus in situ in den erwähnten Versuchen von v. Frankl-Hochwart und Fröhlich.

Schließlich möchte ich noch die große Ungiftigkeit des Hypophysins für Kaninchen hervorheben. Wie klinische Prüfungen des Hypophysins am Menschen ergeben haben besitzt 1 mg des Präparates gute Gebärmutterwirkung. Am Kaninchen hat die Dose von etwa $^1/_{10}$ mg intravenös appliziert maximale Uteruswirkung. Ich verwandte zu meinen Versuchen, um gleichzeitig die Blutdruck- und Atmungswirkung zu erhalten, meist Dosen von 1 mg für die mehrere Kilogramm schweren Tiere.

[1]) A. Fröhlich und E. P. Pick, Die Folgen der Vergiftung durch Adrenalin, Histamin, Pituitrin, Pepton, sowie der anaphylaktischen Vergiftung in bezug auf das vegetative Nervensystem. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 71, 30. 1912.



Aber selbst Dosen von 10 mg, den Tieren auf einmal gegeben, werden ohne bemerkenswerte Schädigung ertragen. Gegenüber dem ähnlich wirkenden, aber viel giftigeren Histamin, erscheint diese Tatsache für die therapeutische Verwendung des Produktes am Menschen sehr wichtig. Gefährliche Überdosierung des Hypophysins wird, nach den Resultaten des Tierversuches zu urteilen, kaum zu befürchten sein.

Zusammenfassung.

Aus enteiweißten Extrakten des Hinterlappens von Rinderhypophysen konnte im Wissenschaftlichen Laboratorium der Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brüning in Höchst am Main eine chemisch reine kristallinische basische Substanz gewonnen werden, welche in Form ihres schwefelsauren Salzes als „Hypophysin" in den Handel kommt.

Dieses Produkt besitzt nach der pharmakologischen Prüfung die Gesamtwirkung der Hypophyse auf Blutdruck, Atmung und Gebärmutter. Die Wirkung des Hypophysins auf Blutdruck und Atmung von Kaninchen und Katzen ist zum Teil verschieden. Die Prüfung an der isolierten Gebärmutter mehrerer Tierarten sowie diejenige an der Gebärmutter von Kaninchen in situ nach einer neuen Methode ergab unter sich gleichsinnige positive Resultate.

Trotz seines einheitlichen Aussehens erwies sich das Hypophysin bei genauerer Untersuchung als aus vier Bestandteilen bestehend, welche ebenfalls kristallinisch erhalten werden konnten.

Der erste dieser Bestandteile ist pharmakologisch wenig wirksam, namentlich was Atmungs- und Gebärmutterwirkung angeht, hingegen zeigt er die typische Blutdruckwirkung des Hypophysins. Produkt 2 besitzt gut ausgeprägte Blutdruck-, Atmungs- und Gebärmutterwirkung. Produkt 3 ist qualitativ gleich, quantitativ, namentlich am Uterus, stärker wirksam als Produkt 2. Produkt 4 (Mutterlauge und ihr kristallinischer Bestandteil) hat ebenso starke Gebärmutterwirkung, wie Produkt 3, hingegen nur sehr geringe Atmungs- und Blutdruckwirkung.

Die therapeutisch in erster Linie in Betracht kommende Gebärmutterwirkung der Hypophyse ist demnach nicht in einem einzelnen ihrer Bestandteile lokalisiert, sondern verteilt sich, ähnlich wie im Mutterkorn, auf verschiedene Substanzen.

Außer diesen vier Produkten, welche in bestimmtem und sich gleichbleibendem Verhältnis zusammen das Hypophysin des Handels bilden, sind aus dem enteiweißten Hypophysenextrakt noch vier weitere Bestandteile, darunter eine Säure, isoliert worden, welche aber alle keine nennenswerte Wirkung im Tierversuch zeigten.



Über Farbenwechsel des Haarkleides nach der Hauttransplantation.

Von

Dr. **Georg Schöne,** Oberarzt der Klinik.

(Aus der Königl. Chirurgischen Klinik zu Greifswald [Direktor Professor Dr. Pels-Leusden].)

Mit 2 Tafeln.

(*Eingegangen am 5. Mai 1913.*)

Bei Gelegenheit von Versuchen, welche auf Beantwortung hier nicht näher zu erörternder Fragen abzielten, habe ich zufällig eine Beobachtung gemacht, die, ergänzt durch eine Anzahl daraufhin vorgenommener Experimente, im folgenden mitgeteilt werden soll.

Bei einer Serie von grauen Mäusen wurde ein großer Hautlappen (mit dem Hautmuskel) auf dem Rücken vollkommen ausgelöst und jedesmal demselben Tier in normaler Lage wieder eingepflanzt. Als ich die Tiere nach einigen Wochen wiedersah, fand ich zu meiner Überraschung eine Anzahl der reaktionslos eingeheilten Hautlappen dicht bedeckt mit langen weißen Haaren, welche sich leuchtend gegen den sonst dunklen Pelz der schwarzbraunen Maus abhoben. (Siehe Tafel VIII, Fig. 1.) Bei genauer Nachprüfung ergab sich, daß auf jedem einzelnen der transplantierten Hautstücke weiße Haare vorhanden waren, nur blieben sie in einzelnen Fällen gegenüber den braunen Haaren stark in der Minderzahl.

Der Versuch ist seitdem vielfach wiederholt und ergänzt worden, so daß dieser Mitteilung die Beobachtung an 85 Tieren zugrunde liegt.

Unter 32 Tieren, bei welchen die freie Autotransplantation der Rückenhaut in der beschriebenen Weise vorgenommen wurde, mit der einzigen Variation, daß der transplantierte Hautlappen einmal in normaler Stellung, einmal umgekehrt, d. h. unter Vertauschung von Kopf- und Schwanzpol wieder eingesetzt wurde, wurde nur zweimal das Nachwachsen weißer Haare auf dem transplantierten Hautstück vermißt. 13 mal bedeckte sich der ganze transplantierte Hautlappen dicht mit blendend weißen Haaren; die dunklen Haare fehlten entweder ganz oder blieben derartig in der Minderzahl, daß mancher Unbefangene bei oberflächlicher Betrachtung eine gelungene Hautüberpflanzung von der weißen auf die graue Maus zu sehen glaubte. In 12 Fällen beschränkte sich das Auftreten der weißen Haare auf mehr oder weniger große Teile



des Hautlappens derart, daß jedenfalls große weiße Büschel nachweisbar waren. 7 mal fanden sich nur mehr oder weniger zahlreiche weiße Haare zwischen die dunklen Haare eingestreut, so daß der Pelz stellenweise meliert erschien.

Das Auftreten der weißen Haare beschränkte sich streng auf das transplantierte Hautstück; auch in der nächsten Umgebung unmittelbar am Wundrand wurden sie niemals gefunden, auch nicht unter denjenigen Haaren, welche sich am Wundrand, in später näher zu erörternder Weise, ganz ähnlich wie Haare auf dem transplantierten Lappen besonders lebhaft entwickelten. Dagegen habe ich nicht selten bei normalen grauen Mäusen vereinzelte weiße Haarbüschel auf dem Rücken entdeckt.

Bei genauem Zusehen zeigte es sich, daß häufig, nicht immer, auch die auf den Hautlappen nachwachsenden dunklen Haare von der Norm abwichen. Es besitzt nämlich das normale Rückenhaar der grauen Maus einen tiefschwarzen Schaft und eine braune Spitze; diese braune Spitze differenziert sich an den nachwachsenden dunklen Haaren häufig nur unvollkommen aus.

Zu diesen Versuchen wurden graue Mäuse benutzt, die zum Teil aus Berlin bezogen, zum Teil in Greifswald gefangen worden waren. Bei den Berliner Mäusen war die Entwicklung weißer Haare meist ausgesprochener; die Berliner Tiere waren durchschnittlich wesentlich dunkler gefärbt als die Greifswalder, im übrigen auch mit wenigen Ausnahmen größer und älter. Weiße Haare wurden auch bei relativ jugendlichen Tieren beobachtet. Ganz junge Exemplare hatte ich nicht zur Verfügung.

Ich hatte erwartet, daß die weiße Färbung allmählich wieder verschwinden würde, sei es, daß die hellen Haare im Verlaufe ihres Wachstums im Bereich der neugebildeten basalen Abschnitte die normale Färbung wieder herstellen, sei es, daß sie ausfallen und durch dunkles Haar ersetzt werden würden. Bisher habe ich aber keinen zweiten Farbenumschlag beobachten können. Ein Teil der Tiere befand sich seit Anfang August 1912, also seit 9 Monaten, im Versuch, ein anderer Teil seit Mitte September bis Oktober 1912, also seit einem halben Jahre. Im wesentlichen ist bisher die Verteilung von Weiß und Dunkel auf dem transplantierten Hautstück die gleiche geblieben. Ob nicht doch im Laufe der Zeit noch Veränderungen folgen, wird die weitere Beobachtung ergeben.

Nach Feststellung dieser Tatsachen handelt es sich zunächst um die Frage, welche anatomischen Unterschiede zwischen den weißen und dunklen Haaren bestehen. Bekanntlich unterscheiden sich weiße und dunkle Haare vielfach nicht nur durch den Grad ihres Pigmentgehaltes, sondern auch durch den Grad des Luftgehaltes. Bevor man also das ganze uns hier beschäftigende Problem in die Patho-



logie des Pigments einordnet, ist es notwendig, durch die anatomische Untersuchung zu entscheiden, ob wirklich ein Pigmentmangel ein wesentliches Charakteristikum des in unseren Versuchen auftretenden weißen Haares ist. Aus den beigegebenen Abbildungen (Tafel IX, Fig. 4, a, b, c, d) ersieht man leicht, daß das Mäusehaar einen sehr charakteristischen Bau besitzt. Durch das Mark hindurch erstreckt sich eine regelmäßig angeordnete Serie von Kammern, deren Dicke nach dem Durchmesser der Haare wechselt und die ich der Kürze halber als zentralen Kanal bezeichnen werde. Dieser Kanal ist bei der gewöhnlichen weißen Maus im wesentlichen mit Luft gefüllt (Fig. 4a). In dem tiefdunklen normalen Haar der grauen Maus scheint Luft noch stellenweise enthalten zu sein; sicher ist, daß der Kanal bei der grauen Maus sehr reichlich Pigment zu enthalten pflegt (Fig. 4b) und zwar in Gestalt von Pigmentkörnchen. Dieses Pigment ist im allgemeinen so angeordnet, daß zwischen je zwei dunkle Zonen eine hellere eingeschaltet ist; die Haare haben also den Charakter der Ringelhaare. Auch neben dem Kanal in den Rindenschichten des Haares findet man vielfach Pigmentkörnchen, wenn auch oft relativ spärlich. In den basalen Partien des dunklen Haares ist meist der Markkanal nicht ausgebildet, auch pflegt hier eine stärkere Pigmentierung zu fehlen, derart, daß der Regel nach nicht nur der in die Haut versenkte Teil des Haares, sondern auch noch der unterste Abschnitt des freien Haares eine im wesentlichen homogene und pigmentarme Beschaffenheit besitzt. Dies ist jedoch nicht immer der Fall, worauf wir unten noch zurückkommen werden. Auch in der Haarspitze ist meist der Markkanal nicht ausdifferenziert. Ebenso pflegt der Pigmentgehalt der Haarspitze ein geringer zu sein oder es fehlt hier das Pigment sogar ganz.

Die Haare der grauen Maus sind recht verschieden dick. Auch in ihrem inneren Bau ergeben sich insofern Differenzen, als der Markkanal sich vielfach streckenweise verdoppelt und verdreifacht.

Die hellen Bauchhaare der grauen Maus (Fig. 4c) enthalten wie die Rückenhaare einen luftgefüllten Zentralkanal in der charakteristischen Gestaltung. Ihr Pigmentgehalt ist vielfach ein sehr geringer.

Ob im übrigen die Rumpfhaare der Maus nur einen einzigen Haartypus repräsentieren, oder ob sich in der Fülle des Haarkleides Haare irgend eines anderen Typus verstecken, denen vielleicht besondere Funktionen zukommen könnten, habe ich nicht untersucht.

Die Besonderheiten der abnormerweise auf transplantierten Hautlappen auftretenden weißen Haare (Fig. 4d) sind leicht dahin zu charakterisieren, daß dies helle Haar im wesentlichen dem hellen Bauchhaar der grauen Maus gleicht, und daß in den reinen Fällen ein solches Haar von dem normalen weißen Rückenhaar einer weißen Maus kaum zu unterscheiden ist. Es enthält also einen schön

ausgebildeten luftgefüllten Zentralkanal und läßt nicht selten auf weite Strecken auch nicht die geringste Spur von Pigment, sei es in körniger, sei es in diffuser Form, erkennen.

Die histologische Untersuchung der Haarzwiebel aller dieser verschiedenen Haarformen hat mir bemerkenswerte Unterschiede nicht ergeben. Allerdings gibt es auch bei der grauen Maus Stellen des Rumpfes, an denen die Haarzwiebeln stark pigmentiert sind. Aber hier handelt es sich vielleicht um Abnormitäten, von denen noch kurz die Rede sein wird. Im übrigen habe ich es oft sehr schwierig gefunden, aus einem mikroskopischen Schnitt die Diagnose zu stellen, ob das zur Untersuchung vorliegende Hautstück mit seinen Haarzwiebeln einer weiß oder schwarz behaarten Hautpartie angehört. Immerhin glaubte Professor Kallius bei den braunen Haaren in der Gegend der Haarpapille ein Pigmentgehalt zu konstatieren, der bei den weißen Haaren vielfach geringer ist.

Um hier weiter zu kommen, würde es einer speziell hierauf gerichteten, nicht unerheblichen Arbeit bedürfen. Die Kleinheit der Objekte und der Umstand, daß die schiefstehenden Haare beim Schneiden häufig recht schwer in ihrer ganzen Länge zu treffen sind, gestalten diese Arbeit mühsam. Es fehlt mir die Zeit, um mich ihr zu unterziehen. Vielleicht wird hier ein anderer eintreten können.

Für uns muß vorläufig die Feststellung genügen, daß das in den geschilderten Versuchen abnormerweise auftretende weiße Haar sich von dem normalen dunklen Haar nicht nur durch den Grad des Luftgehalts, sondern auch durch ein Fehlen des Pigments resp. durch mehr oder weniger hochgradige Pigmentarmut auszeichnet.

Bekanntlich bestanden bis auf die neueste Zeit Meinungsverschiedenheiten in der Beantwortung der Frage, ob das physiologische und pathologische Ergrauen des Haares darauf beruht, daß das fertige farbige Haar bleicht oder darauf, daß es ausfällt und durch ein nachwachsendes weißes Haar ersetzt wird. Seit man weiß, daß die silberweiße Farbe des Greisenhaares zu einem guten Teile durch den Luftgehalt des Haares bedingt wird, glaubten manche Autoren, wie z. B. Brown-Séquard und Landois die Frage des plötzlichen Ergrauens der Haare ernsthaft diskutieren zu müssen. Unter den Vertretern der Theorie des Erbleichens der Haare ist besonders Metschnikoff zu nennen, welcher annimmt, daß Chromophagen, d. h. ectodermale Phagocyten das Pigment aus den Haaren abtransportieren. Auf der anderen Seite hat Schwalbe beim Hermelin nachgewiesen, daß das Weißwerden des Pelzes im Herbst und Winter nicht auf einem Ergrauen der dunklen Sommerhaare, sondern auf einem Ersatz der ausfallenden Sommerhaare durch Nachwachsen des weißen Winterhaares beruht. In mehreren diesem Gegenstand gewidmeten Abhandlungen, in welchen streng



zwischen gesicherten Tatsachen und romanhafter Überlieferung unterschieden wird, gelangt L. Stieda dazu, die Möglichkeit eines plötzlichen Ergrauens zu leugnen und das Weißwerden der menschlichen Haare durch eine Neubildung weißer Haare oder weißer Haarabschnitte zu erklären.

Es erschien mir unter diesen Umständen von Interesse, festzustellen, ob es sich in den oben geschilderten Versuchen um ein Ergrauen dunkler Haare oder um einen Ersatz ausgefallener dunkler Haare durch Nachwachsen von weißen Haaren handele. Zur Entscheidung dieser Frage wurden 14 mal die geschilderten Hauttransplantationen vorgenommen, ohne daß die Tiere vorher geschoren worden waren; die Hautlappen behielten also das volle dichte dunkle Haarkleid. Die auch sonst regelmäßig unmittelbar vor der Operation vorgenommene Anfeuchtung des Operationsfeldes mit 70 proz. Alkohol gestattete die Asepsis in genügender Weise zu wahren. Es stellte sich heraus, daß die Haare auf dem transplantierten Hautstück im Laufe der ersten 2—3 Wochen zum größten Teil auszufallen pflegten, daß aber der Grad des Haarausfalles ein recht verschiedener war, und daß jedenfalls häufig dichte braune Haarbüschel längere Zeit erhalten blieben. Niemals wurde beobachtet, daß ein stehengebliebenes dunkles Haar grau oder weißgeworden wäre. Weiße Haare erschienen nur an Stellen, an welchen vorher dunkle ausgefallen waren; sie wurden meistens von der 3. bis 4. Woche an beobachtet. Häufig aber wuchsen auch an Stelle verloren gegangener dunkler Haare wieder dunkle nach. Warum in einem Falle weißes, im andern dunkles Haar nachwuchs, ließ sich zunächst nicht erschöpfend erklären. Weiße und graue Haare entwickelten sich auf dem transplantierten Hautstück meistens gleich schnell und jedenfalls fast immer weit schneller als das etwa geschorene Haar auf der umgebenden intakten Haut. Nur in der unmittelbaren Nähe des Wundrandes war das Haarwachstum auf der nicht transplantierten Haut ebenso beschleunigt, wie auf dem transplantierten Hautstück. Die Schnelligkeit des Haarwachstums war hier wie auf dem transplantierten Hautlappen nicht selten eine erstaunliche, dabei erreichten aber doch die neuen weißen oder schwarzen Haare auf dem transplantierten Hautstück fast niemals wieder die Dichte des normalen Haarkleides, wenn auch nicht selten diese Minderwertigkeit des Pelzes nur bei genauer Prüfung festzustellen war. Auf manchen Hautlappen blieben schließlich mehr oder weniger ausgedehnte kahle Stellen zurück. Es liegt die Annahme nahe, daß die Beschleunigung des Haarwachstums mit der vermehrten Durchblutung des Wundgebietes zusammenhängt. Die Hypertrophie der Haare im Bereich chronisch entzündeter Regionen wird auch von Poenaru-Caplescu auf lokale Hyperämie zurückgeführt.



Demnach war also in unseren Versuchen von einem Erbleichen pigmentierter Haare nichts zu bemerken. Ohne auf Grund dieser Tatsache die Möglichkeit eines Erbleichens des Haares ganz allgemein leugnen zu wollen, glaube ich doch, daß sie uns veranlassen muß, der Theorie vom Erbleichen des Haares mit Zweifel zu begegnen. Denn es handelt sich hier um einen Fall, in welchem der ganze Vorgang relativ leicht und genau verfolgt werden kann.

Warum wächst nun in einem Falle dunkles, im anderen weißes Haar nach? Ich schicke voraus, daß es mir nicht gelungen ist, diese Frage erschöpfend zu lösen. Trotzdem ist es vielleicht nicht überflüssig, die folgenden diese Frage berührenden Erörterungen und Versuche hier kurz zu streifen.

Die Rückenhaut grauer Mäuse, die im Kolorit ihres Pelzes nicht wesentlich voneinander abweichen, kann sehr verschieden gefärbt sein. Bei manchen Tieren ist fast die ganze Haut hellrosa, bei anderen ist der Ton fast durchweg dunkelgrau, wieder andere sind gefleckt, und es finden sich neben ungefärbten Partien mehr oder weniger ausgedehnte tief dunkle Pigmentzonen.

Unter den pigmentierten Stellen findet man nicht selten solche, welche gleichzeitig eine starke Verdickung der Haut aufweisen. In solchen Bezirken war gelegentlich durch mikrokospische Untersuchung nachzuweisen, daß der Eindruck der Pigmentierung nicht durch einen starken Pigmentgehalt der Haut als solcher hervorgerufen wurde, sondern wesentlich auch durch ein besonderes Verhalten der Haare, welches schon oben kurz erwähnt wurde: während nämlich die in die Haut versenkten Haarwurzeln auch der tief dunklen Haare der Regel nach relativ wenig Pigment enthalten, so erreicht an solchen Stellen eine dichte Pigmentmasse die in die Haut versenkte Wurzel des Haares.

Es lag nahe, sich zu fragen, ob vielleicht nach der Transplantation pigmentierte Haut dunkles, unpigmentierte weißes Haar produzieren würde; aber es ergab sich keine einheitliche Antwort. In einzelnen Fällen traf die obige Annahme stellenweise zu, und zwar war die Abgrenzung eine so deutliche, daß die Befunde nicht als zufällige gedeutet werden konnten. In vielen anderen Fällen aber zeigten einheitlich pigmentfreie oder pigmentarme Hautlappen ein buntes Durcheinander von weißen und schwarzen Haaren. Auch konnte mit Sicherheit, ganz besonders schön in zwei Fällen, beobachtet werden, wie gerade aus schwarzen pigmentierten Hautpartieen dichte Büschel weißer Haare hervorsproßten.

Das Hautpigment zeigte nach der Transplanation ein verschiedenes Verhalten: einmal veränderte es sich lange Zeit wenig, ein andermal blaßte es teilweise ab, und zweimal konnte ich mit Sicherheit nach der Transplantation das Verschwinden eines nicht unbedeuten-



den Pigmentfleckes beobachten, ohne daß etwa eine über die Norm hinausgehende Abstoßung oberflächlicher Hautschichten stattgefunden hätte. Andere sehr dicke, pigmentierte Stellen ließen eine gelegentlich ziemlich tiefgreifende Abstoßung an der Oberfläche nicht selten erkennen. Die Folge war eine weitgehende narbige Hautzone und definitiver Verlust des Haarwuchses. Die meisten dieser Veränderungen verzogen sich äußerst langsam; die Tiere wurden bis zu 9 Monaten genau kontrolliert.

Auf gestielten Hautlappen (20 Versuche) kam es meist nur in den peripheren Teilen zum Nachwachsen weißer Haare (Tafel VIII, Fig. 2) und auch hier nur dann, wenn vorher die grauen Haare ausgefallen waren, was sicher unter dem Einfluß einer Ernährungsstörung in den von der Basis weit entfernten, also schlecht vaskularisierten Teilen des Hautlappens geschah. Besonders gern entwickelten sich weiße Haare in den Demarkationszonen. Im ganzen wurde in 20 Versuchen mit gestielten Rückenlappen (Basis vorn, hinten oder seitlich) nur einmal das Auftreten weißer Haare vermißt, 7 mal wuchs es sehr reichlich, 7 mal in ziemlich großen Büscheln, 5 mal fanden sich nur spärliche weiße Härchen. Dabei war es mir merkwürdig, daß die Grenze zwischen stehenbleibenden Haaren und Haarausfall meist eine scharfe war. Auch hier war der Gegensatz auffällig zwischen diesen und ähnlichen auf eine anfängliche mangelhafte Ernährung der betreffenden Hautpartieen und ihrer Haarorgane hindeutenden Erscheinungen und dem abnorm raschen Tempo, in welchem sich das nach einigen Wochen einsetzende Nachwachsen der weißen und schwarzen Haare vollzog.

Da vielfach behauptet worden ist, daß Haare unter nervösem Einfluß ergrauen können und da bei Vitiligo gelegentlich Veränderungen in den zugehörigen Hautnerven gefunden worden sind, habe ich bei neun Tieren die Hautlappen am Rücken unter Erhaltung der sie versorgenden metameren Nerven, im übrigen aber vollständig ausgelöst. Natürlich gelang es nicht immer, alle Nerven zu schonen, aber die Übersicht, welche Nerven zerstört worden waren, welche nicht, konnte gewahrt werden. Die isolierte Zerstörung der den Hautlappen ernährenden Blutgefäße gelang meist gut; auch das lockere subcutane Bindegewebe ließ sich mit Leichtigkeit ausschalten, so daß schließlich der abgetrennte Hautlappen nur durch die in ihn einstrahlenden Nerven mit dem übrigen Tier in Verbindung stand. Dann wurden die Lappen wieder aufgelegt und festgenäht. Das Verhalten der Haare auf solchen Hautlappen unterschied sich in nichts von dem bisher Geschilderten. Es wuchsen regellos, jedenfalls ohne deutliche Beziehung zu erhaltenen oder nicht erhaltenen Nerven weiße oder graue Haare nach. Ein sicherer Schluß, daß die Nervenfunktion ohne jeden Einfluß auf die Farbe des



nachwachsenden Haares sei, ergibt sich daraus deshalb nicht, weil die Degeneration auch der erhaltenen Nerven in dem abgelösten Hautstück stark genug gewesen sein kann, um die Nervenfunktion auszuschalten.

Es hat sich also gezeigt, daß eine wesentliche Vorbedingung für das Auftreten der weißen Haare eine Ernährungsstörung und ein durch sie bedingter Ausfall der dunklen Haare ist. Gegen diesen Satz ließe sich der Einwand erheben, ob nicht vielleicht ohne stärkere Ernährungsstörung einfach durch Ausrupfen der Haare ein Nachwachsen weißer Haare zu erzielen wäre. Der Versuch wurde an 11 Tieren in der Weise vorgenommen, daß in Narkose die Haare auf einem großen Teil des Rückens sorgfältig ausgerupft wurden. Das Resultat war das Nachwachsen etwas weniger dicht als normal stehender abnorm dunkel erscheinender Haare (Tafel VIII, Fig. 3). In den meisten Fällen war die dunkle Färbung zwar deutlich, aber nicht sehr ausgesprochen, zweimal war der Unterschied ein so frappanter wie es in der Abbildung wiedergegeben ist. Bei genauerer Betrachtung findet man, daß diese dunkle Färbung im wesentlichen durch eine mangelhafte Differenzierung der hellbraunen Haarspitzen gegeben ist, die noch jetzt $6^1/_2$ Monate nach der Operation in den markantesten Fällen sehr unvollkommen geblieben ist. Bei ungenügender Differenzierung der braunen Spitze wird, wie erwähnt, der schwarze Schaft sichtbar, woraus sich die dunkle Färbung des Pelzes erklärt. Die mikroskopische Untersuchung solcher Haare läßt deutlich erkennen, daß ihre Spitze abnorm dick und kurz, und häufig stark pigmentiert ist. Bei einer einzigen Maus zeigten sich zwischen den nachwachsenden nicht abnorm dunklen Haaren auch reichlich weiße Härchen. Es geht daraus hervor, daß ausnahmsweise auch die durch das Ausrupfen gesetzte Schädigung genügt, um das Nachwachsen eines weißen Haares zu veranlassen.

Schließlich sei bei dieser Gelegenheit erwähnt, daß mit der Schere einfach kurz geschorene Haare bei der grauen Maus zwar in sehr ungleichem Tempo nachwachsen, daß ich aber nie das Auftreten weißer Haare nach einfachem Scheren beobachtet habe. Es stellte sich bei diesen Versuchen heraus, daß die geschorenen Haare keineswegs immer ohne weiteres wieder nachwachsen; am langsamsten pflegt dies in der Steißgegend zu geschehen, auch auf anderen Partieen des Rückens bleibt das Haarwachstum manchmal ein überraschend langsames. Ich besitze zwei Tiere, welche im August 1912 geschoren wurden und welche jetzt, April 1913, noch ausgedehnte, fast kahle Stellen aufweisen, ohne daß etwa eine Haarkrankheit mit im Spiele wäre.

Schließlich sei ein Versuch erwähnt, der die Frage erörtert, ob Arsen (Liquor Kali arsenicosi) vom Tage der Transplantation ab gegeben, einen Einfluß auf die Pigmentierung der nachwachsenden Haare hat.



Der Versuch ist nicht derart durchgeführt worden, daß er abschließende Bedeutung hätte, hat aber jedenfalls bisher keine positiven Resultate ergeben.

In einer Anzahl von klinischen und experimentellen Arbeiten von Reverdin, Johnson Smith, Troup Maxwell, Karg, Maurel, Carnot und Deflandre, L. Löb, F. Winkler, ist das Verhalten des Pigments bei der Hauttransplantation untersucht worden. Die Versuche beziehen sich auf Hautläppchen, welche im wesentlichen Epidermis und nur wenig Cutis enthielten. Beim Menschen (Hautaustausch zwischen dem Neger und dem Weißen) ist meist nach der Methode von Thiersch operiert worden. Carnot und Deflandre sowie Leo Löb kamen unabhängig von einander in Versuchen am Meerschweinchen zu dem Resultat, daß sich schwarze Haut, auf eine ursprünglich weiße Stelle transplantiert, besser hielt, als ein weißes Hautläppchen an Stelle ursprünglich schwarzer Haut, und daß sogar häufig ein Übergreifen der Pigmentierung von dem transplantierten schwarzen Stück auf das weiße Nachbargewebe erfolgte. Auf der anderen Seite sah Maurel große weiße Hautstücke auf dem Neger ihre Farbe erhalten, dagegen pflegte Negerhaut auf dem Weißen abzublassen. Soweit in allen diesen Versuchen homöoplastische Transplantationen in Betracht kommen, ist die Verwertung des Tatsachenmaterials deshalb schwer möglich, weil wir uns immer mehr davon überzeugt haben, daß homöoplastische Hauttransplantationen wesentlich seltener gelingen, als man früher angenommen hatte. In den Versuchen von Carnot und Deflandre und von Leo Löb aber handelt es sich zum Teil um Autotransplantationen. Die Resultate bleiben also merkwürdig genug. Eine wünschenswerte Ergänzung würden einfache Versuche bedeuten, in denen die pigmenthaltige Haut in ihrer ganzen Dicke ausgelöst und an Ort und Stelle wieder reimplantiert wird. Dies ist in meinen oben geschilderten Versuchen geschehen, und wir haben gesehen, daß das Resultat bei der Maus ein recht verschiedenes war. Wir haben uns davon überzeugt, daß das Hautpigment erhalten bleiben kann, daß andererseits auch ein Abblassen des Pigments nach der Transplantation vorkommt. Das Verhalten der Haare darf natürlich nicht ohne weiteres mit dem Verhalten des Hautpigments in Parallele gesetzt werden, was ja aus dem Obengesagten schon deutlich genug hervorgeht, immerhin zeigt das Auftreten weißer Haare an der Stelle von dunklen nach der Hauttransplantation, daß wir es hier in den Pigmentfragen mit sehr komplizierten Dingen zu tun haben, um so mehr als sich die verschiedenen Spezies der Versuchstiere keineswegs gleich zu verhalten scheinen. So habe ich z. B. in einigen analogen Versuchen an der gefleckten japanischen Tanzmaus, in denen ich schwarze Hautstücke in weiße Bezirke transplantierte und umgekehrt, keine Veränderung des für dieses Hautstück charakteristischen Haarkleids beobachtet;

ebenso erinnere ich mich nicht in zahlreichen Versuchen das Nachwachsen weißer Haare an der Stelle von schwarzen bei der bunten Ratte gesehen zu haben. Allerdings war meine Aufmerksamkeit während der Anstellung dieser Versuche nicht speziell auf die Haarfarbe gerichtet.

Es ist demnach bisher nicht möglich gewesen, eine für alle Fälle giltige Erklärung zu geben, warum in einem Falle weißes, im anderen pigmentiertes Haar nachwächst. Mein besonderes Interesse hat von Anfang an die Tatsache erregt, daß die nachwachsenden weißen Haare in unseren Versuchen eine über die Norm gesteigerte Wachstumsgeschwindigkeit besaßen, und daß sie in dieser Beziehung dem nachwachsenden grauen Haar durchaus gleichstanden. Während also das Wachstum aller oder der meisten neuen Haare quantitativ eine Steigerung erfährt, erleidet es gleichzeitig bei einem Teil der neuen Haare eine qualitative Einbuße, welche in einem mehr oder weniger vollständigen Pigmentmangel zum Ausdruck kommt.

Die geschilderten experimentellen Befunde stehen nicht ganz isoliert da. Ich wage nicht zu entscheiden, ob sie eine wesentliche Beziehung zu dem oben kurz erwähnten Haarwechsel winterweißer Tiere besitzen. Jedenfalls aber hat man beim Menschen, auch abgesehen vom sogenannten physiologischen Ergrauen, nach dem Ausfallen der Haare ein Nachwachsen weißer Haare beobachtet, z. B. bei Alopecia areata. Bei Pferden kommt, wie mir von verschiedenen Seiten mitgeteilt wird, z. B. nach Satteldruck das Nachwachsen weißer Haare vor. Gelegentlich hat man auch nach einem durch Lues oder Röntgenstrahlen verursachten Haarausfall eine abnorm dunkle Färbung der neuen Haare beobachtet (Weinberg, Imbert und Marquès).

Die praktische Bedeutung des Vorstehenden ist eine geringe. Immerhin wird man bei der Transplantation behaarter Cutislappen mit der Möglichkeit des Nachwachsens weißer Haare rechnen müssen. Es ist aber auch denkbar, daß es beim Menschen überhaupt nicht zu dieser Anomalie kommt. In der Literatur habe ich eine einschlägige Beobachtung nicht gefunden. Die Arbeiten über isolierte Haartransplantation stehen mir leider nicht zur Verfügung.

Wer sich weiterhin mit diesen Fragen beschäftigen will, wird jedenfalls in der Lage sein, sich leicht ein geeignetes Versuchsmaterial zu beschaffen.

Dem Direktor des hiesigen Anatomischen Instituts, Herrn Professor Kallius, bin ich für seine freundliche Unterstützung bei der Deutung der histologischen Befunde zu lebhaftem Danke verpflichtet.



Literaturverzeichnis.

Brown-Séquard, Expériences démonstrant que les poils peuvent passer rapidement du noir au blanc chez l'homme. Archives de Physiologie normale et pathologique **2**. Paris 1869.

Carnot et Deflandre, Persistance de la pigmentation dans les greffes épidermiques. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1896.

— — Greffe et pigmentation. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1896.

Friedenthal, Hans, Beiträge zur Naturgeschichte des Menschen. Jena 1908.

Imbert und Marquès, Pigmentierung der Kopf- und Barthaare durch die Röntgenstrahlen. Ref. in Münchener med. Wochenschrift. 1906. S. 1690.

Karg, Studien über transplantierte Haut. I. Entwicklung und Bedeutung des Hautpigmentes. Archiv f. Anat. u. Physiol., Anat. Abteilung, 1888.

Landois, L., Das plötzliche Ergrauen der Haupthaare. Virchows Archiv **35**. 1866.

Loeb, L., Über Transplantation von weißer Haut auf einen Defekt in schwarzer Haut und umgekehrt usw. Archiv f. Entwicklungsmech. **6**. 1898.

Maurel, E., Notes sur les greffes épidermiques dans les différentes races humaines. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1878.

— De la persistance et de la disparition de la pigmentation dans les greffes dermo-épidermiques. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1896.

Metschnikoff, Études sur la nature humaine. III. Édition. Paris 1905.

— Études biologiques sur la vieillesse. I. Sur le blanchement des cheveux et des poiles. Annales de l'Institut Pasteur. **15**. Anné 1901.

Schwalbe, Über den Farbenwechsel winterweißer Tiere. Ein Beitrag zur Lehre vom Haarwechsel und zur Frage nach der Herkunft des Hautpigmentes. Morphol. Arbeiten III. Band. 1894.

Stieda, L., Untersuchungen über die Haare des Menschen: I. Der Haarwechsel, II. Das Haarpigment und das Ergrauen. Anatom. Hefte ed. von Merkel u. Bonnet **40**. 1910.

— Das Haarpigment und das Ergrauen. Wiener med. Wochenschrift. 1910.

— Ist plötzliches Ergrauen des Haupthaares möglich? Deutsche med. Wochenschrift. 1910.

Weinberg, Farbeveränderung der Haare. Münchener med. Wochenschrift. 1902.

Erklärung der Tafeln VIII u. IX.

Tafel VIII.

Fig. 1. Graue Maus. Autoplastischer ungestielter Rückenhautlappen. Kopf- und Schwanzende vertauscht. Das nachgewachsene Haar ist blendend weiß.
Operiert: 25. IX. 1912.
Gezeichnet Ende April 1913.

Fig. 2. Graue Maus. Vom Steiß bis ins Genick reichender, am Steiß breit gestielter Rückenhautlappen, abgelöst und wieder eingenäht.
Auftreten weißer Haare am Kopfende des Lappens. Operiert 22. IX. 1912.
Gezeichnet Ende April 1913.

Fig. 3. Graue Maus. Rückenhaare ausgerupft am 21. Oktober 1912. Nachgewachsenes abnorm dunkles Haar.
Gezeichnet Ende April 1913.

Tafel IX.

Fig. 4. a) Rückenhaar der weißen Maus;
b) Rückenhaar der grauen Maus;
c) helles Bauchhaar der grauen Maus;
d) nachgewachsenes weißes Haar von einem ungestielten autoplastischen Rückenhautlappen der grauen Maus.

Über die Wirkung der Erwärmung auf das Zentralnervensystem, insbesondere auf die Großhirnrinde.

Von

Wilhelm Trendelenburg.

(Aus dem physiologischen Institut zu Innsbruck.)

Mit 2 Textfiguren.

(Eingegangen am 14. Mai 1913.)

I. Vorbemerkungen.

In früheren Untersuchungen[1]) wurde gezeigt, daß sich durch örtlich begrenzte Abkühlung von Zentralteilen, so des Bodens der Rautengrube, des Hals- und Rückenmarks, der Großhirnrinde, Ausschaltungen der Tätigkeit dieser Zentralteile erzielen lassen, die den zweifachen Vorteil haben, reizlos zu verlaufen und nach Aufhören der Abkühlung schnell und völlig vorüberzugehen. Wir sind dadurch in die Lage versetzt, zu entscheiden, ob bei anderen Eingriffen oder pathologischen Veränderungen die Funktionsstörungen als Ausfall- oder Reizerscheinungen zu deuten sind, und können hoffen, daß manche Grundfragen dadurch einer Klärung entgegengeführt werden.

Da es mir bei den früheren Versuchen vor allem auf einen sicher reizlosen Verlauf der Ausschaltungen ankam, wandte ich ein Mittel an, eben die Abkühlung, das nach den am peripheren Nerven vorliegenden Erfahrungen als besonders geeignet erscheinen mußte. Die Erwärmung hingegen schien schon deshalb weniger vorteilhaft, weil wir beispielsweise aus den Versuchen mit Erwärmung des Carotidenblutes[2]) wissen, daß dabei zentral bedingte Reizerscheinungen auftreten können.

---

[1]) Wilhelm Trendelenburg, Untersuchungen über reizlose vorübergehende Ausschaltung am Zentralnervensystem. I. Mitteilung. (Vorläufiger Bericht.) Archiv f. d. ges. Physiol. **133**, 305—312. 1910. — II. Mitteilung: Zur Lehre von den bulbären und spinalen Atmungs- und Gefäßzentren. Ebenda **135**, 469 bis 505. 1910. — III. Mitteilung: Die Extremitätenregion der Großhirnrinde. Ebenda **137**, 515—544. 1911.

Wilhelm Trendelenburg, Der Einfluß der höheren Hirnteile auf die Reflextätigkeit des Rückenmarks. Nach Versuchen mit Ausschaltung durch Abkühlung. Ebenda **136**, 429—442. 1910.

[2]) R. H. Kahn, Über die Erwärmung des Carotidenblutes. Arch. f. (Anat. u.) Physiol., Suppl. 1904, S. 81—134. Die älteren Arbeiten findet man hier aufgeführt.

Eine unlängst erschienene Arbeit von Barbour[1]) über die Wirkung der Erwärmung und Abkühlung auf die Wärmezentren des Gehirns veranlaßte mich, eine Reihe von Versuchen über Erwärmung von Zentralteilen, besonders der Großhirnrinde anzustellen, um zu ermitteln, ob sich auch die Erwärmung unter Umständen zur reizlosen Ausschaltung verwenden läßt, was an sich nach den mannigfachen Erfahrungen über die „Wärmelähmung" nicht ausgeschlossen erscheint. Barbour untersuchte die Funktion des Wärmezentrums am Kaninchen in der Weise, daß er am Ort des von Aronsohn und Sachs gefundenen Wärmestiches örtliche Temperaturänderungen mittels eines „Stichröhrchens" (eines doppelläufigen Metallröhrchens, durch das verschieden temperiertes Wasser floß), hervorrief. Floß das Wasser mit einer Temperatur von 46 bis 49° C in das Röhrchen ein, so sank die Körpertemperatur des Kaninchens innerhalb einer Stunde um 1,5° C, bei Einwirkung einer Temperatur von 4 bis 8° C hingegen ging beispielsweise in einem Versuch die Temperatur in 2 Stunden um 1° C in die Höhe. Die Wirkung der Wärme wird als Beruhigung, die der Kälte als Reizung aufgefaßt. Als Temperaturgrenzen für die eine oder andere Wirkung wurden 33° und 42° C ermittelt.

Schließt man sich der Deutung Barbours an, so erscheint es sehr auffallend, daß die Abkühlung an verschiedenen Gegenden des Zentralnervensystems zu entgegengesetzten Wirkungen führen kann. Denn daß in meinen Versuchen völlig reizlose Ausschaltungen erzielt wurden, daran kann meiner Ansicht nach kein Zweifel sein. Gewiß ist damit aber nicht gesagt, daß nun an allen Organen oder allen Teilen des Zentralnervensystems die gleichen Bedingungen für eine reizlose Ausschaltung durch Kälte vorliegen müssen. Dies läßt sich aus einem Vergleich mit einem anderen Mittel erkennen. Durch eine Reihe von Untersuchungen ist nämlich bekannt, daß Ammoniak einen motorischen Froschnerven sofort abtötet, ohne daß an dem mit dem Nerv zusammenhängenden Muskel Spuren von Reizerscheinungen auftreten, wenn man nur sorgfältig vermeidet, daß die Ammoniakdämpfe an den Muskel selber gelangen; denn für den Muskel sind diese ein heftiges Reizmittel[2]). Am Skelettmuskel wirkt ferner nach Jensen[3]) auch die Erwärmung reizend, nicht aber die Abkühlung; am Übergangsbündel des Froschherzens lassen sich wiederum Reizwirkungen durch Abkühlung erzielen, wie ich gelegentlich fand, nicht aber an den übrigen Herzabschnitten.

[1]) Henry Gray Barbour, Die Wirkung unmittelbarer Erwärmung und Abkühlung der Wärmezentra auf die Körpertemperatur. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **70**, 1—26. 1912.

[2]) G. Emanuel, Über die Wirkung des Ammoniak auf den Nerven. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1905. 482—491.

[3]) P. Jensen, Über thermische Muskelreizung. Zeitschr. f. allgem. Physiol. **9**, 435—486. 1909.



Als Reiz wirkt ferner die Kälte unter Umständen auf die glatte Muskulatur und vor allem auf diejenigen Nervenendigungen der Haut, deren Reizung zur Kälteempfindung führt. Ebenso nun wie wir annehmen müssen, daß besondere Eigenschaften des Muskels dem Nerven gegenüber zu der Gegensätzlichkeit der Ammoniakwirkung führen und der Endigungen der „Kältenerven" den Rindenelementen gegenüber zu der Gegensätzlichkeit der Wirkung der Abkühlung, — Eigenschaften, die zum Teil vielleicht in der verschiedenen Geschwindigkeit der Erregungsprozesse zu suchen sind —, ebenso ist nicht ausgeschlossen, daß an verschiedenen Gebieten der grauen Substanz der Zentralteile Differenzierungen vorliegen, welche einen ungleichen Erfolg der gleichen Einwirkung bedingen. So wird sich auch kaum ganz allgemein die Frage beantworten lassen, ob am Zentralnervensystem im Prinzip die Abkühlung oder die Erwärmung als Ausschaltungsmethode vorzuziehen sei, sondern es bedarf einer genauen Untersuchung des Sonderfalls. Daß die Wärme zu Ausschaltungen von Funktionen führen kann, ohne daß eine dauernde Schädigung aufzutreten braucht, zeigen sehr deutlich die lange bekannten Wärmelähmungen, wie wir sie beispielsweise am Herzen so leicht beobachten können. Wird ein ausgeschnittenes Froschherz in Ringerlösung langsam höher und höher erwärmt, so wird der zunehmend beschleunigte regelmäßige Rhythmus mit oder ohne ein kurzes Zwischenstadium der Arhythmie von einem Stillstand unterbrochen, der an der Kammer schon an niedrigerer Temperatur eintritt, wie am Vorhof. Wird nun das Herz wieder auf Zimmertemperatur gebracht, so kehrt der normale Schlag bald wieder zurück. Am ganzen Tier läßt sich der entsprechende Versuch leicht ausführen, wenn man den Frosch in Wasser von 38° C bringt. Nach anfänglicher Unruhe entwickelt sich besonders an einem kleinen Tiere schnell das Stadium völliger Lähmung, in dem keine Spontanbewegungen ausgeführt werden, kein Muskeltonus besteht, und Reize unbeantwortet bleiben. Durch Überführung dieses Tieres in kaltes Wasser erweist sich auch diese Ausschaltung als unschädlich. Nach Winterstein[1]) wird bekanntlich der Vorgang so aufgefaßt, daß durch die Erwärmung das Sauerstoffbedürfnis so stark erhöht wird, daß die Sauerstoffzufuhr damit nicht Schritt halten kann. Da aber bei der auf anderem Wege hervorgerufenen Erstickung sehr lebhafte Erregungserscheinungen von seiten des Zentralnervensystems auftreten können (z. B. im Kussmaul-Tennerschen Versuch), kann es nur von den besonderen Bedingungen, z. B. etwa von der Geschwindigkeit, mit der die Erstickung bewerkstelligt wird, abhängen, ob die Ausschaltung reizlos erfolgt.

---

[1]) H. Winterstein, Wärmelähmung und Narkose. Zeitschr. f. allgem. Physiol. **5**, 323—350. 1905.



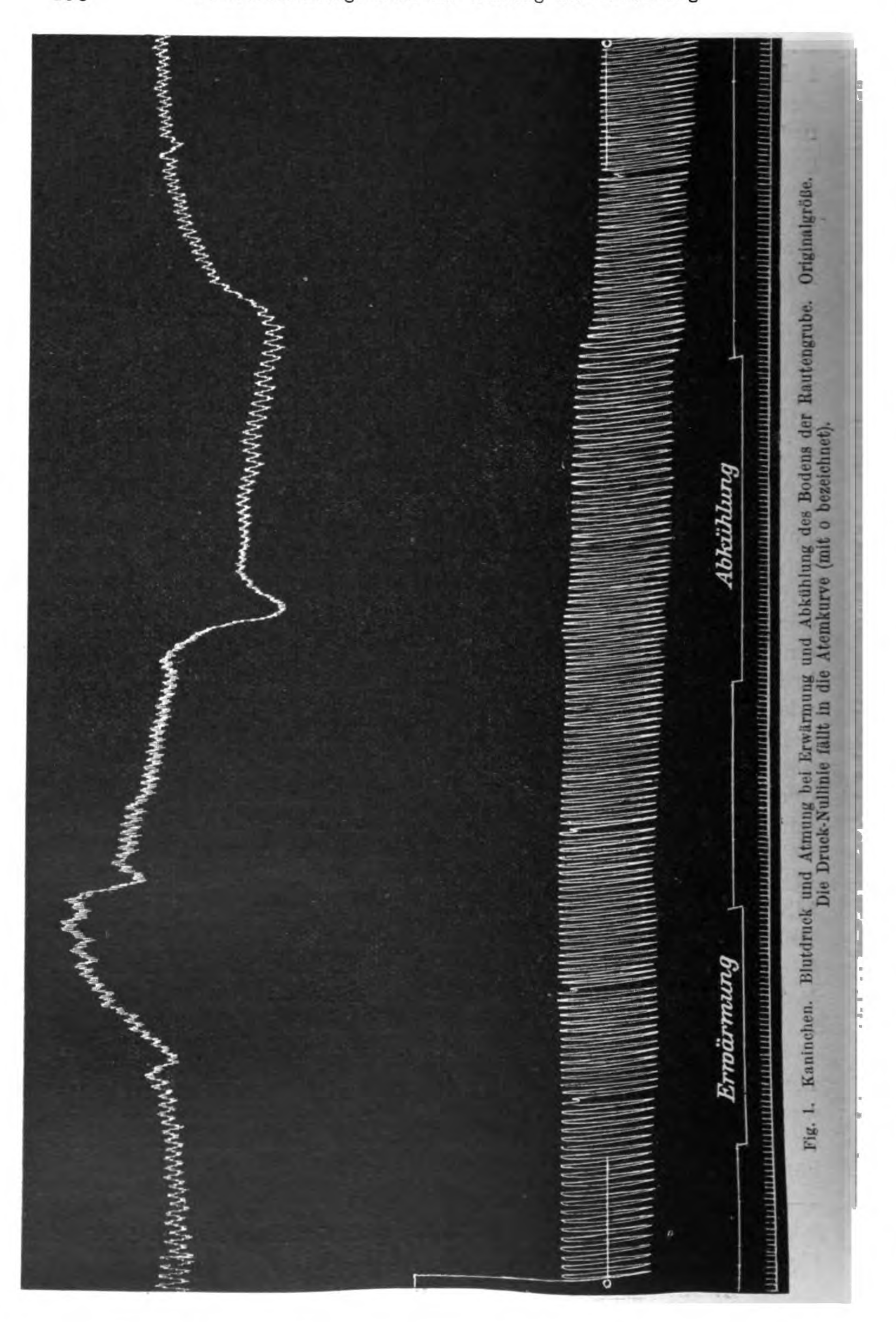


Fig. 1. Kaninchen. Blutdruck und Atmung bei Erwärmung und Abkühlung des Bodens der Rautengrube. Originalgröße. Die Druck-Nullinie fällt in die Atemkurve (mit o bezeichnet).

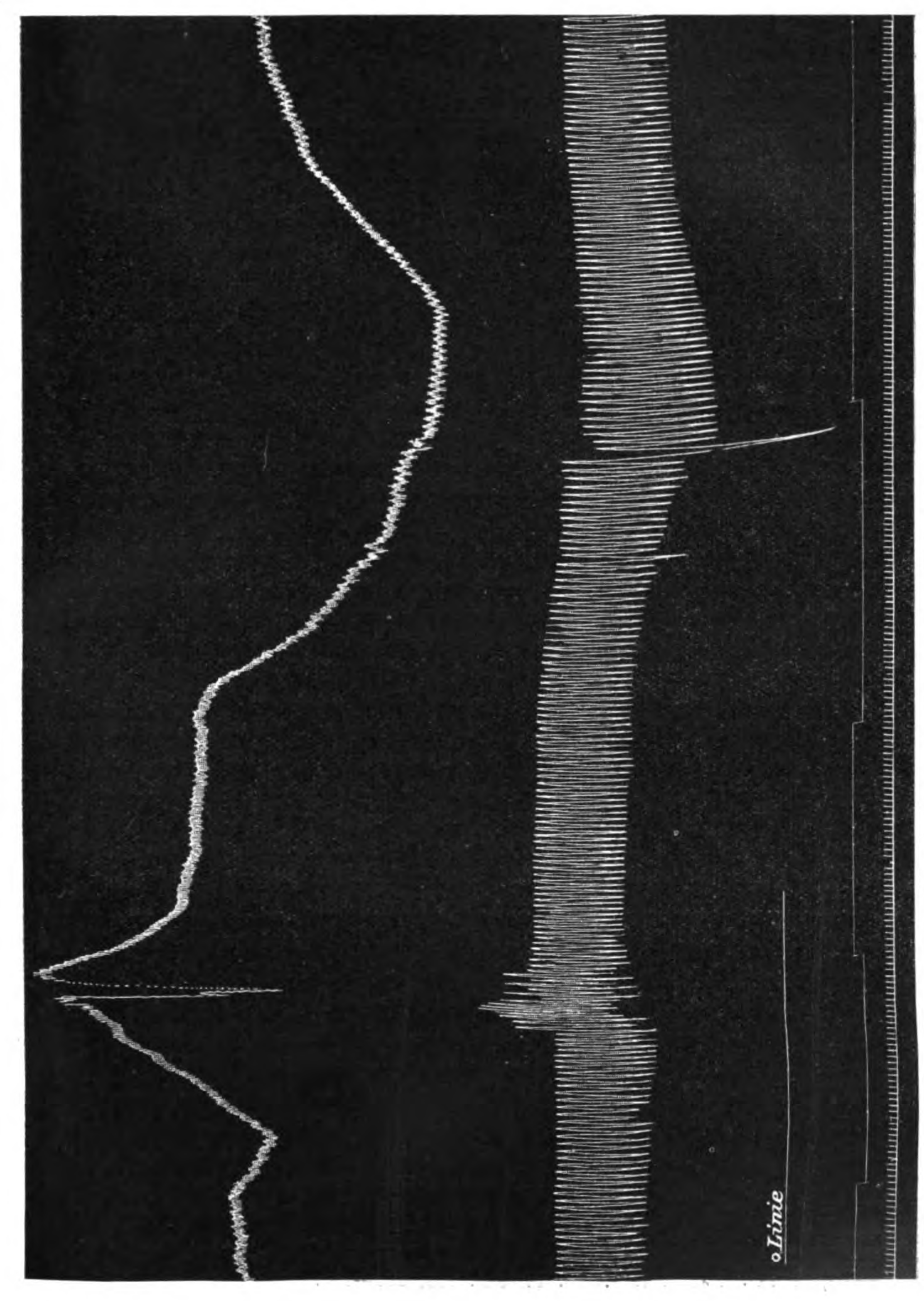


Fig. 2. Katze, sonst wie Fig. 1. Druck-Nullinie bezeichnet.

II. Eigene Versuche.

A. Versuche an der Medulla oblongata.

Ich habe einstweilen nur zu einem Teil meiner früheren Versuche die Parallelversuche mit Erwärmung ausgeführt, nämlich an den Zentren, deren Verhalten der Erwärmung gegenüber von besonderem Interesse ist.

Die Erwärmung des Bodens der Rautengrube in ihrem caudalen Abschnitt wurde an Katzen und Kaninchen mit einer der früheren ganz entsprechenden Methode ausgeführt, deren Grundzüge hier kurz wiederholt seien. Durch Knochenentfernung und Absaugung der mittleren Teile des Kleinhirns wird der caudale Teil der Rautengrube freigelegt. Die Temperaturänderung wird mit einem kleinen Beutel ausgeführt, der auf die Raute aufgelegt wird, und der sich mit Wasser verschiedener Temperatur durchströmen läßt. Man kann die Gummifingerlinge benutzen, wie sie von Chirurgen verwendet werden; da aber bei Erhitzung die Dehnbarkeit sehr stark zunimmt, empfahl es sich mehr, die Säckchen aus einem Darmpräparat vom Kaninchen herzustellen, dessen Anfertigung ich früher beschrieben habe[1]). Das Versuchstier wird in leichter Äthernarkose gehalten. Die Folgen der Temperatureinwirkung werden am Blutdruck, mit dem Quecksilbermanometer geschrieben, und an der Atmung, mit dem Gadschen Volumschreiber aufgezeichnet, festgestellt. Während mir diesmal aus einem Grunde, den ich noch nicht ermitteln konnte, die Beeinflussung der Atmung weniger gut gelang, als in den früheren Versuchen, geht die Verschiedenheit des Einflusses von Erwärmung und Abkühlung sehr anschaulich aus dem Verhalten des Blutdrucks hervor, für das in folgenden Kurven einige Beispiele gegeben seien. Kurve 1, vom Kaninchen, zeigt in der obersten Linie das Verhalten des Blutdrucks, darunter die Atembewegungen (Inspirationen nach unten); die nächste Linie gibt durch Senkung den Beginn, durch Hebung das Ende einer Temperaturänderung an; zu unterst ist die Zeit in Sekunden verzeichnet. Die Nullinie des Druckes liegt 23 mm über der Grundlinie der Zeitmarkierung. Der Halsvagus war beiderseits durchschnitten. Man sieht, daß während der Erwärmung der Druck ansteigt, nachher annähernd wieder auf den Ausgangswert zurückgeht, um nun bei Abkühlung die früher beschriebene Senkung aufzuweisen. Bei der Erwärmung floß das Wasser mit einer Temperatur von 54° C, bei der Kühlung mit annähernd 0° durch den kleinen Beutel; selbstverständlich bewegte sich die Temperaturveränderung der Zentralteile infolge ihrer reichlichen Durchblutung in viel engeren Grenzen. Die nächste Kurve 2 stammt von einem an der Katze angestellten Versuch. Die Halsvagi waren nicht durchschnitten. Die Reihenfolge der Kurvenstücke ist die gleiche geblieben. Bei der zunächst vorgenommenen Er-

[1]) a. a. O. Archiv f. d. ges. Physiol. **135**, 490—491.



wärmung (Wassertemperatur im Vorratsgefäß 53° C) steigt der Druck nach einer vorübergehenden kleinen Senkung rapide an, die Atmung wird bald stark beschleunigt, und das Tier wird von allgemeiner Unruhe befallen, was mit einer kurzen steilen Drucksenkung einhergeht. Nach Aufhören der Erwärmung stellt sich der zunächst wieder steil absinkende Blutdruck auf eine etwas größere Höhe ein, als sie vorher bestand. Bei der nun folgenden Abkühlung (Temperatur des Wassers 0°) zeigen sich hingegen bei Ausbleiben von Unruhe des Tieres am Blutdruck, und weniger ausgesprochen an der Atmung, die nämlichen Veränderungen, die früher beschrieben wurden.

In einem anderen Fall, in dem die Temperatur des den Beutel durchströmenden Wassers 56° C betrug, trat nach ganz kurzer Atembeschleunigung und Drucksteigerung, die also auch hier auf Reizung hindeuten, Atemstillstand und Drucksenkung ein, welche durch künstliche Atmung nicht mehr behoben werden konnten. Es wäre noch möglich erschienen, daß man mit weniger hohen Temperaturen Drucksenkungen ohne Zeichen von Reizung erzielen könnte. In besonders darauf gerichteten Versuchen war hierfür jedoch kein Anhaltspunkt zu finden; wenn überhaupt die Erwärmung geringeren Grades eine Wirkung erkennen ließ, so bestand sie auch sogleich in einem Anstieg des Druckes.

Es ergibt sich mithin, daß man durch örtlich begrenzte Erwärmung des Bodens der Rautengrube keine reizlose Ausschaltung erzielen kann. Zu dem Ergebnis, daß Wärme einen Reiz für die wichtigsten Zentren des Kopfmarks darstellt, kam auch Deganello[1]) mit einer etwas anderen Methodik.

B. Versuche an der Großhirnrinde.

Die an der Großhirnrinde, und zwar an der Vorderbein- bzw. Armregion an der Katze, an Hunden und einem Affen angestellten Versuche ergaben in mehrfacher Hinsicht interessante Befunde, so daß sie etwas eingehender behandelt seien.

Die Methodik entsprach auch hier ganz derjenigen, die von mir früher geschildert wurde.[2]) Es wurde also in reiner Äthernarkose der Schädel des Tieres in der Gegend der Armregion mit einer kreisrunden Lücke passender Größe versehen und bei erhaltener Dura oder nach

[1]) U. Deganello, Action de la température sur le centre bulbaire inhibiteur du coeur et sur le centre bulbaire vaso-constricteur. Arch. ital. de Biol. **33**, 186 bis 188. 1900.

Auch seien hier noch die Arbeiten von Fredericq und Stefani erwähnt: L. Fredericq, Expériences sur l'innervation respiratoire. Archiv f. (Anat. u.) Physiol., Suppl. 1883, S. 51—68. — A. Stefani, De l'action de la température sur les centres bulbaires du coeur et des vaisseaux. Arch. ital. de Biol. **24**, 424 bis 437. 1895.

[2]) a. a. O. Archiv f. d. ges. Physiol. **137**, 519—526.





Entfernung derselben eine Metallkapsel aufgeschraubt, die an der dem Gehirn zugewandten Seite mit einer aufgebundenen Gummimembran verschlossen ist. Die Decke der Kapsel trägt zwei Ansatzrohre für Zu- und Ablauf des zur Temperaturänderung der Hirnoberfläche dienenden Wassers oder der abgekühlten Salzlösung. Der Durchmesser der Kapsel ist für mittelgroße Hunde und Affen 2 cm, für Katzen 1,7 cm. Um nach Möglichkeit etwa störende Temperaturänderungen an der über die Kapsel vernähten Haut zu vermeiden, wurde zwischen sie und die Kapselwand Gummituch, Watte und Asbestpapier in mehreren Lagen gebracht. Auch habe ich versucht, die termische Isolierung des Kapselinhaltes dadurch zu erleichtern, daß diese aus einem die Wärme schlecht leitenden Material (Hartgummi u. dgl.) hergestellt wurde. Es zeigte sich aber, daß dann bei den Durchströmungen mit heißem Wasser die Kapsel weich und dadurch undicht wurde. Aus den ganzen Ergebnissen der Versuche geht aber genügend hervor, daß auch bei Anwendung der Metallkapsel die beobachteten Erscheinungen auf die örtliche Veränderung an der Gehirnrinde zu beziehen sind. Es empfiehlt sich, das Aufschrauben der Kapsel am Vormittag, und die ersten Versuche schon am Nachmittag desselben Tages vorzunehmen. Morphium ist deswegen bei der Narkose zu vermeiden und auch leicht zu entbehren.

Die Zuleitung des Wassers geschieht durch einen Gummischlauch von etwa $^3/_4$ m Länge, an dem sich oben ein dreifach gegabeltes Glasrohr ansetzt. Von diesem führen kurze Schläuche zu 3 Blechgefäßen mit am Boden befindlichen Ausflußrohren, in welchen Wasser von Körpertemperatur, von passend erhöhter Temperatur und eine auf wenige Grade unter Null eingestellte Eis-Kochsalzwassermischung enthalten sind. Die 3 Verbindungsschläuche sind mit Quetschhähnen versehen, so daß sich schnell die eine Einwirkung durch die andere ersetzen läßt. Die im folgenden gemachten Temperaturangaben beziehen sich stets nur auf die direkt gemessene Temperatur des Wassers oder der Salzlösung in den etwa 1 m über Kopfhöhe des Tieres stehenden Vorratsgefäßen; in der Kapsel ist die Temperatur um etwa 2° C niedriger, bzw. bei den Abkühlungen höher, einzuschätzen. Ausdrücklich ist aber nochmals hervorzuheben, daß damit noch nicht die Temperatur an der Oberfläche des beeinflußten Zentralteiles bekannt ist, sie wird der Körpertemperatur beträchtlich näher liegen wie selbst die Kapseltemperatur, wie aus meinen früheren thermoelektrischen Messungen[1]) zu entnehmen ist. So war damals die Oberflächentemperatur der Dura nur auf + 12° C herabgedrückt, wenn die Flüssigkeit durch die Kapsel mit etwa — 5° C floß. Bei der Erwärmung habe ich derartige Messungen zunächst nicht ausgeführt, da es in erster Linie darauf ankommt, zu wissen, welche Temperatur der Vorratsflüssigkeit zu geben ist, bei Aus-

[1]) a. a. O. Archiv f. d. ges. Physiol. **137**, 537—543.



fluß aus Schläuchen von etwa 3 mm Weite und im ganzen etwa $1^1/_2$ bis 2 m Länge und Vermeidung größerer Widerstände in der Kapsel, und da aus den Versuchsberichten zu entnehmen ist, daß in der Regel die verwendeten Temperaturen keine dauernde Schädigung der Rinde bewirkten.

Vor Eingehen auf die an der Hirnrinde ausgeführten Versuche sei dann schließlich noch kurz aus den früheren Untersuchungen wiederholt, auf welche Weise ein Ausfall von Rindenfunktion festgestellt werden kann. So einfach dies beim Affen an der eintretenden Nichtbenutzung des Armes und der Hand beim Fressen möglich ist, so schwierig kann gelegentlich die Feststellung an der Katze und dem Hunde sein. Das Hauptzeichen der Rindenausschaltung liegt, wie ich früher angab, bei diesen Versuchen in der fehlenden Korrektion einer künstlich hergestellten abnormen Fußstellung oder Lage des Beins. Man setzt dem Tier den Fuß mit dem Dorsum auf den Boden auf, oder zieht bei der Katze das Bein über den Tischrand herunter; die normalerweise eintretende sofortige Wiederherstellung der gewohnten Gliedhaltung durch das Tier bleibt bei völliger Rindenausschaltung aus. Ist nun nach Entfernung eines kreisrunden Stückes des Schädeldaches keine Neigung des Gehirns vorhanden, aus der Lücke herauszudrängen, so ist nach Aufschrauben der Kapsel der Pfotenumdrehreflex prompt zu erhalten, und der Augenblick der Rindenausschaltung bei Abkühlung oder Erwärmung leicht zu ermitteln. Ist aber, wie oft schon bei erhaltener Dura, Neigung zu Prolaps vorhanden, so kann der Reflex schon vor der Temperaturwirkung abgeschwächt sein, wodurch die Sicherheit der Funktionsprüfung naturgemäß leidet.

Ich gebe zunächst den Bericht über einen an der Katze angestellten Versuch auszugsweise wieder.

Katze, Versuch vom 9. Januar 1913.

9. Jan. 1913, vorm. 10 Uhr. Aufschrauben der Kapsel auf die Beinregion der linken Hirnseite. Beginn der Versuche mit Veränderung der Rindentemperatur nachm. 3 Uhr. Die nachfolgend angegebenen Temperaturen beziehen sich stets auf das Wasser im Vorratsgefäß. Bei 37° C sitzt das Tier ganz ruhig da, braucht nicht festgehalten zu werden und schaut lebhaft um sich, wenn man in seiner Nähe hantiert. Wird nun erhitztes Wasser unter gleichem Druck durch die Kapsel strömen gelassen, so tritt keinerlei Veränderung ein, wenn 42°, 46° oder 50° C in einander folgenden Einzelversuchen verwendet wurden. Betrug aber im nächsten Versuch die Temperatur 52° C, so trat bei mehrmaliger Wiederholung jedesmal nach Umstellen auf die höhere Temperatur allgemeine Unruhe des Tieres, leichte Reizbarkeit und Lautäußerungen (Miauen) ein; während das Tier sich vorher ruhig anfassen ließ, trat jetzt energische Abwehr ein, ja einmal versuchte das Tier vom Tisch herabzuspringen, auf dem es vorher ganz ruhig saß. Bei Einstellung auf Körpertemperatur geht die Unruhe stets wieder schnell zurück. Wird der Versuch nun mit 56,5° C wiederholt, so kommt zu den bisher besprochenen



Erscheinungen Beschleunigung der Atmung hinzu, sowie das Symptom der fehlenden Korrektion abnormer Pfotenlage, das erst nicht zu beobachten war. Jetzt wurde die Abkühlung der Rinde in der früher geübten Weise vorgenommen, nachdem das letztere Symptom im wesentlichen verschwunden war. Das Tier bleibt nun absolut ruhig, die Atmung wird nicht verändert, Miauen bleibt aus, und etwa eine Minute nach Beginn der Kühlung ist die vollständige Ausschaltung der Rindenfunktion aus der fehlenden Korrektion abnormer Lage zu entnehmen: beide rechtsseitige Extremitäten lassen sich sogar ruckweise weit über den Tischrand, an dem das Tier sitzt, herunterziehen, ohne daß die Katze sie wieder zurückzieht; ferner ist der Tonus der Extremitäten vermindert. Nach Abstellen der Abkühlung wird bald das Symptom der Ausschaltung an der Hinterextremität völlig, an dem Vorderbein fast völlig vermißt. (Die geringe Schädigung stammte noch von der vorhergehenden Erwärmung.)

Als Ergebnis des Versuches kann kurz zusammengefaßt angegeben werden, daß durch Erhöhung der Rindentemperatur bei der Katze allgemeine Unruhe ausgelöst und dann die Rindenfunktion herabgesetzt wird; die Erwärmung ergibt mithin keine reizlose Ausschaltung. Bei Abkühlung stellt sich wiederum die früher gefundene völlig reizlose und vorübergehende Ausschaltung ein.

Ich wende mich zu den an Hunden angestellten Versuchen, die vor allem deutlich erkennen lassen, daß die Reizerscheinungen an der Rinde selbst ausgelöst werden. Auch hier seien die Versuchsberichte auszugsweise wiedergegeben.

Hund 1. Junges Tier. Versuch vom 31. Januar 1913.

31. Jan. 1913 vorm. Kapsel auf linksseitige Beinregion aufgeschraubt. Hartgummikapsel. Dura entfernt.

Nachm. 3h Hund sehr munter.

3h 20 Rinde erwärmt, Temperatur 54° C. Kurz darauf epileptischer Anfall, Krämpfe besonders rechtsseitig, mit Kopfverdrehung verbunden. Um das Tier nicht zu verlieren, wird sofort auf Körpertemperatur eingestellt.

3h 30 Hund wieder normal und munter, steht und geht wieder.

3h 33 Rindenabkühlung. Nach 1 Min. tritt an den rechtsseitigen Extremitäten die vorher vorhandene Korrektion abnormer Gliedlagen (Pfotendorsalstellung) nicht mehr ein. (Rindenausschaltung.) Tier verhält sich im übrigen völlig ruhig. Kurz darauf Umstellung auf Körpertemperatur.

3h 38 Rinde wieder erwärmt. Temperatur 50° C. Es tritt nun leichte allgemeine Unruhe ein. Nach 2 Min. Einstellung von Körpertemperatur.

3h 48 Rindenerwärmung (Temperatur 53,5° C). Etwa 1 Min. später tritt Unruhe des Tieres ein und nachfolgende klonische Zuckungen im rechten und weniger im linken Vorderbein und beiden Hinterbeinen. Pfotenumdrehreflex, der vorher vorhanden, fehlt nun. Nach 1 Min. Abstellung der Erwärmung, worauf die epileptiformen Erscheinungen schnell wieder verschwinden.

4h 45 Hund ausgeruht, ganz munter. Pfotendorsalstellung wird korrigiert. Rindenerwärmung (Temp. 56° C). Nach 1 Min. epileptischer Anfall, Kopfverdrehung nach links; Stärke des Anfalls etwa der des ersten entsprechend. Nach schneller Abkühlung (— 3° C) hört der Anfall in wenigen Sekunden auf.



4h 50 Neue Erwärmung (Temp. 59,5° C). Innerhalb von 1/2 Min. entwickelt sich schnell ein starker epileptischer Anfall, mit Beteiligung der Gesichtsmuskulatur und Kopfverdrehung. 1/2 Min. später Umstellung auf Kalt. Der Anfall ist nach längstens 1 Min. plötzlich beendet, das Tier geht sogleich selbständig weg und sucht sein Lager in der Zimmerecke auf. (Nach Aufhören des Anfalls waren die Schläuche schnell von der Kapsel genommen worden.)

Da am nächsten Morgen die Pfotenumdrehreflexe rechts sehr wenig prompt sind, wird der Versuch abgebrochen und das Tier in Narkose getötet.

Dieser Versuch zeigt, daß am Hunde die Reizerscheinungen bei Rindenerwärmungen noch viel mehr im Vordergrund stehen, wie bei der Katze, indem es zu vollständigen epileptischen Anfällen kommt, die sich, wie es scheint, durch sofortige Abkühlung der Rinde abkürzen lassen. Wenn auch durch die Erwärmung Ausschaltungssymptome, die bei Einstellung auf Körpertemperatur wieder zurückgehen, auftreten, kann doch von einer reizlosen Ausschaltung nicht die Rede sein. Es wäre nur noch denkbar, daß unterhalb der hier verwendeten Wassertemperaturen, von denen die niederste, 49° C, schon Reizung hervorrief, Temperaturen eingestellt werden können, die noch nicht reizend, wohl aber schon ausschaltend wirken.

Hund 2. Altes Tier. Versuch vom 7. März 1913.

7. März 1913 vorm. Aufschrauben der Metallkapsel (mit etwas zu dicker Membran) auf die Beinregion der linken Hirnseite nach Entfernen der Dura. Tier erwacht sehr schnell aus der Narkose, geht 9 1/2h vorm. wieder herum. Beginn der Erwärmungsversuche 10 1/2h vorm. Umdrehreflex an rechter Vorderpfote schon jetzt fehlend (wahrscheinlich Prolaps). Untersuchung des Hundes ferner dadurch beeinträchtigt, daß er etwas ängstlich ist, sich hinsetzt und nicht zu bewegen ist, auch den Hinterkörper aufzurichten. Bei einer Temperatur im Vorratsgefäß von 47° C nichts feststellbar. Bei 53 und 54° C tritt Unruhe des Tieres ein. Bei 58° C erfolgt ein starker epileptischer Anfall mit Speichelfluß, klonisch-tonischem Krampf im rechten Vorderbein als Anfangserscheinung und Ausbreitung über den ganzen Körper. Schnelle Beendigung nach Durchströmen der Kapsel mit Eiswasser.

4 1/2h nachm. Auch jetzt wird die Pfotenumdrehung aus Dorsalstellung am rechten Vorderbein vermißt, so daß auch jetzt die ausschaltende Wirkung der Erwärmung nicht weiter verfolgt werden kann. Es wird nochmals ein stärkerer epileptischer Anfall ausgelöst, um seinen Verlauf näher beobachten zu können. Beginn mit Schlucken (wohl durch Speichelfluß veranlaßt), dann klonisch-tonische Kopfwendung nach links und Zuckungen im rechten Vorderbein. Darauf vollständiger epileptischer Anfall mit Drehung des Kopfes und Rumpfes nach links; die rechten Extremitäten etwas stärker beteiligt wie die linken.

Der zweite am Hunde ausgeführte Versuch war mithin zur Feststellung der ausschaltenden Wirkung der Wärme wegen Schädigung der Rindenfunktion durch die Operation (Prolapsneigung) ungeeignet. Hingegen ließen sich auch hier wieder die Reizwirkungen der Erwärmung in Form der epileptischen Anfälle gut beobachten. Die Anfälle beginnen



als örtliche Reizerscheinungen im Beingebiet der Hirnrinde und breiten sich über die ganze Körpermuskulatur aus, mit stärkerer Beteiligung der gekreuzten Körperseite. Der Grund dafür, daß in diesem Falle die Anfälle erst bei etwas höherer Temperatur auftraten, wie im vorigen Fall, ist darin zu sehen, daß es sich hier um ein altes, dort um ein junges Tier handelt (verschiedene Dicke der Hirnrinde), sowie daß in diesem Falle versehentlich eine zu dicke Gummimembran auf die Kapsel aufgebunden wurde.

Zur Untersuchung der Frage, ob nicht unterhalb der schon reizend wirkenden Kapseltemperaturen eine lediglich ausschaltende Erwärmung ausgeführt werden kann, ist der Affe als Versuchstier geeigneter. Denn bei diesem Tiere haben wir an den beim Fressen so leicht beobachtbaren Arm- und Handbewegungen ein untrügliches Zeichen über Vorhandensein oder Fehlen der Rindenfunktionen. Es wurde deshalb der folgende Versuch am Affen ausgeführt.

Affe. (Macacus Rhesus, mittelgroß.)

Versuch vom 29. April bis 2. Mai 1913.

29. April 1913 vorm. Aufschrauben der Metallkapsel auf die Armgegend der linken Hirnseite. Dura entfernt. Äthernarkose. Versehentlich wurde durch Abrutschen eines stumpfen Instrumentes in der vorderen Zentralwindung eine 3 mm lange stumpfe, wenige Millimeter tief reichende Verletzung gesetzt.

3^h 15 nachm. Tier munter. Beim Greifen wird die rechte Pfote etwas weniger benutzt wie die linke, offenbar infolge der genannten kleinen Verletzung. Affe kratzt sich aber auch mit der rechten Hand. Hält die linke Hand eine Nuß, so greift die rechte Hand nun nach einer zweiten Nuß, die dem Tiere hingeworfen wurde. Sind hingegen beide Hände frei, so greift nur die linke Hand nach einer neuen Nuß.

3^h 34 Temperatur 42° C. Nach 2 Min. keine Einwirkung festzustellen.

3^h 38 Temperatur 45° C. Nach 2 Min. kein Erfolg.

3^h 42 Temperatur 47° C. Nach 3 Min. rechte Hand in Hemiplegiestellung, gelegentlich erfolgloser Versuch zur Handbenutzung, der nur zu schwacher Armhebung führt, während die Hand in schlaffer Dorsalstellung bleibt.

3^h 50 Umstellung auf Körpertemperatur. Nach etwa 2 Min. wird die rechte Hand wieder mitbenutzt, wenn auch weniger, wie die linke. Jedoch scheint der Erwärmungseinfluß vorbeigegangen zu sein.

3^h 53 Affe faßt einen großen Apfel mit beiden Händen. Temperatur jetzt auf 48° C umgestellt. Nach 1 Min. faßt die rechte Hand nicht mehr mit zu, keine Unruhe am Tier zu bemerken. Nach 2 Min. währender Erwärmung wird wieder auf Körpertemperatur umgestellt (3^h 55), $^1/_2$ Min. später wird die rechte Hand wieder schwach mitbenutzt. 3^h 57 greift die rechte Hand nach einer Nuß, während die linke einen Apfel hält. Nachher wird der Apfel mit beiden Händen gefaßt.

3^h 59 Temperatur 49° C. 2 Min. später greift die rechte Hand schlecht, so daß der große Apfel stets aus den Händen rollt. Keine Unruhe.

4^h 02 Umstellung auf Körpertemperatur. 3 Min. später wird die rechte Hand noch nicht so gut benutzt, wie vor der Erwärmung.

4^h 05 Temperatur 51° C. ergibt nichts Neues.

4^h 10 Umstellung auf Körpertemperatur.

4^h 22 Rechte Hand wird benutzt, aber andauernd schlechter wie linke.

4^h 28 Temperatur 54° C.

4^h 29 Rechte Hand greift an großem Apfel nicht mehr mit zu. Affe hört nun plötzlich zu fressen auf und setzt sich geduckt. Es treten darauf schwache rhythmische Zuckungen des rechten Armes auf, die bei gleichbleibender Frequenz von etwa zwei in der Sekunde schnell stärker werden. Sie bleiben aber ganz auf den rechten Arm beschränkt, dessen heftige Bewegungen nur indirekt den Körper erschüttern. Etwa 1/2 Min. nach Beginn der Zuckungen und noch im Stadium der Zunahme wird auf Körpertemperatur umgestellt, um das Tier nicht zu gefährden. Nun verlieren sich die Zuckungen nach längstens 1/4 Min. Bei den Zuckungen war die Hand wenig beteiligt, es traten vorwiegend Abduktion des Oberarms und Ellenbogenbeugung als Gesamtwirkung der Muskelanspannungen ein.

4^h 36 Temperatur 55° C. (vorher Körpertemperatur). Affe in den nächsten Minuten auffällig unruhig. Greift mit der linken Hand an die Kopfkapsel, was vor der Erwärmung nicht der Fall war. Armzuckungen treten nicht auf. (Grund vielleicht in Nachwirkung von Schädigung durch die vorangehenden Versuche zu sehen).

4^h 41 Umstellung auf Körpertemperatur.

5^h 40 Nach einer Pause werden die Versuche wieder aufgenommen. Rechte Hand noch stark in der Benutzung beeinträchtigt, greift bei großem Apfel nur schwach und ungeschickt zu. Der linke Fuß versucht beim Halten des Apfels zu helfen.

5^h 41 Temperatur 55° C. Nach 1 Min. Zuckungen im rechten Arm, ganz auf diesen beschränkt. Affe läßt sich zunächst nicht stören und kaut seine vorher abgebissenen Apfelstücke weiter. Dann wird das Tier sehr unruhig. Die Zuckungen des rechten Armes verstärken sich zu starken Nachaußenschleuderungen der Extremität. Obwohl die Zuckungen stärker waren als die um 4^h 29 ausgelösten, trat doch keine Steigerung zu allgemeiner Epilepsie ein.

5^h 44 Umstellung auf Körpertemperatur. Starke Lähmung am rechten Arm und Bein.

30. April 1913 vorm. Rechte Hand und Arm bleiben beim Fressen ganz unbenutzt, auch beim Greifen eines großen Apfels. Der weitere Versuchsplan ist deshalb der, eine Kapsel auf die rechte Hirnseite aufzuschrauben und an der intakten linken Hand die Beobachtungen anzustellen.

Aufschraubung der Kapsel auf die Armgegend der rechten Hirnseite. Äthernarkose bis 11^h 30. Da auf der linken Seite, auf der die Kapsel abgeschraubt wurde, das Hirn sich etwas vordrängte, wurde vorgezogen, nunmehr auf der rechten die Dura intakt zu lassen.

Nachm. 3^h Zum Fressen wird nur die linke Hand, und diese sehr geschickt benutzt. Nichts deutet auf eine Schädigung durch Aufschrauben der Kapsel auf die rechte Hirnseite; so wird z. B. isolierte Benutzung des linken Daumens zum Ausdrücken der Backentaschen beobachtet. Ferner wird häufig der rechte lahme Arm, wenn auf ihn etwa von den über dem Affen stehenden Gefäßen ein Wassertröpfchen gefallen war, mit der linken Hand erfaßt und zum Ablecken an den Mund geführt.

3^h 18 Temperatur 42° C. 3 Min. ohne Erfolg durchströmt.

3^h 22 Temperatur 45° C. Nach 4 Min. werden die Finger der linken Hand (die im folgenden stets gemeint ist, wenn nicht ausdrücklich das Gegenteil angegeben), noch sehr fein beim Essen von kleinen Apfelschnitten benutzt.

3^h 27 Temperatur 48° C. Nach 3 Min. noch isolierte Fingerbewegungen. Es



ist aber zu bemerken, daß sich der Affe bei Einwirkung der höheren Temperatur zusammenduckt und beginnt, mit den Fingern der linken Hand an die Nahtstelle und die Kapsel zu greifen und an ihr zu zupfen.

3^h 30 Temperatur 50° C. Nach 3 Min. kein Ausschaltungssymptom.

3^h 35 Temperatur 53° C. Keine ausschaltende Wirkung. Aber um 3^h 37 treten starke Kloni des linken Armes auf, etwa wieder mit einer Frequenz von 2 in der Sekunde. Nach etwa 20 bis 30 Kloni wird auf Körpertemperatur umgestellt, worauf die Reizerscheinungen schnell verschwinden. Daß keine Ausschaltung der Rindenfunktion stattgefunden hatte, ging besonders deutlich daraus hervor, daß der Affe noch unmittelbar vor Ausbruch der Kloni unverändert mit der Hand an der Kapsel zauste.

3^h 43 Temperatur 52° C. Es soll festgestellt werden, ob schon etwas geringere Erwärmung zur Auslösung der Kloni genügt. Das ist bei einer 4 Min. lang währenden Einwirkung nicht der Fall.

3^h 49 Temperatur 55° C. 1 Min. nach Erwärmungsbeginn treten starke Zuckungen des linken Armes auf, ohne aktive Beteiligung anderer Körpergebiete. Heftige Hebungen und Abduktionen des Oberarms mit Streckbewegung des Ellenbogens. Rhythmik derart, daß zunächst etwa alle 3 Sek. eine Zuckung erfolgt; beachtenswert ist, daß der Affe in den Pausen zwischen zwei Kloni aufgeregt mit der linken Hand an den Kopf greift und mit den Fingern an der Kapsel zupft, wobei Hand und Finger ganz normal benutzt werden. Dann nehmen die Kloni an Frequenz so zu (bis etwa 1 mal in der Sekunde), daß dem Affen die Benutzung der Hand unmöglich wird.

3^h 52 Umstellung auf Körpertemperatur.

4^h 45 Wiederbeginn der Beobachtungen nach einer Pause. Rechter Arm und Hand bleiben nach wie vor ganz unbenutzt, linke jetzt ganz normal benutzt. Bis 5^h 18 wird in Versuchen mit Temperaturen von 52, 54 und 56° C keine Ausschaltung erzielt; auch bleiben Kloni aus. Doch treten bei den höheren Temperaturen Zeichen von Unbehagen, später (56°) starke Unruhe ein.

5^h 19 Abkühlung, Temperatur etwa 2° unter Null.

5^h 20 Fingerbewegungen stark erschwert.

5^h 23 Arm und Hand völlig gelähmt, Hemiplegiestellung. Kurz darauf Umstellung auf Körpertemperatur.

5^h $24^1/_2$ Affe greift wieder, auch feine Fingerbewegungen werden wieder ausgeführt.

1. Mai. Aus äußeren Gründen können die Versuche nicht fortgeführt werden.

2. Mai. Rechte Hand nach wie vor gelähmt, linke normal benutzt. Kurze Äthernarkose vorm 11^h. Kapsel abgeschraubt, Dura im Bereich der Schädellücke entfernt und Kapsel wieder aufgeschraubt, wiederum auf rechte Hirnseite. Hirn diesmal völlig unverletzt geblieben.

Nachm. 2^h. Affe frißt unter normaler Benutzung der linken Hand, rechte Hand und Arm dauernd gelähmt. Wenn im folgenden nichts anderes angegeben, ist wiederum die linke Extremität gemeint.

3^h 31 Temperatur 47° C. Affe greift nach 4 Min. noch gut nach Apfelschnitt und nach Kopfkapsel. Darauf Umstellung auf Körpertemperatur.

3^h 40 Temperatur 49° C. 2 Min. darauf noch gute Handbenutzung. Nach weiteren 2 Min. Handbenutzung etwas schlechter, greift wenig kräftig zu. 1 Min. darauf Umstellung auf Körpertemperatur.

3^h 46 Temperatur 51° C. 1 Min. später greift die Hand, die gerade vorher wieder normal benutzt wurde, nicht mehr sicher. Bald sind nur noch schwache Hand- und Armbewegungen da, kein Handschluß mehr.

3^h 48 Umstellung auf Körpertemperatur; kurz darauf gutes Zugreifen.

3^h 51 Temperatur 51° C. 2 Min. darauf keine deutliche Funktionsabnahme, Umstellung auf Körpertemperatur.
3^h 56 Temperatur 53^5 C. 1 Min. darauf Funktionsbeeinträchtigung des Arms, nach weiterer $^1/_2$ Min. Benutzung von Arm und Hand aufgehoben.
3^h 58 Umstellung auf Körpertemperatur. Nach 2 Min. noch keine Erholung, nach 2 weiteren Min. wird die Hand benutzt, aber erschwert. Nach weiteren 3 Min. ist die Handbenutzung fast normal geworden.
4^h 05 Temperatur 55° C. Nach 1 Min. greift der Affe noch. Nach weiterer 1 Min. beginnende Ausschaltung; 1 Min. später Hand nicht mehr benutzt. Darauf sogleich:
4^h 08 Umstellung auf Körpertemperatur. Nach 1 Min. greift der Affe wieder, aber nicht normal, nach weiteren 2 Min. noch sehr ungeschickt.
4^h 11 Temperatur 57° C. Nach 3 Min. mittelstarke Kloni, nur am linken Arm und Hand (Fingerspreitzen). Verschwinden schnell nach Umstellung auf Körpertemperatur.
4^h 54 Hand wieder recht gut zum Greifen benutzt.
4^h 57 Temperatur 57° C. 1 Min. später Kloni des linken Arms. Übrige Extremitäten unbeteiligt, auch das Gesicht ist, wie stets in dieser Versuchreihe, unbeteiligt.
4^h 59 Umstellung auf Körpertemperatur.
5^h 01 Temperatur 59° C. Nach 2 Min. starke Kloni am linken Arm und linken Bein; beide Extremitäten gleichzeitig (etwa 2 mal in der Sekunde) bewegt. Auch in weiteren 2 Min. keine allgemeine Epilepsie sich anschließend.
5^h 05 Umstellung auf Körpertemperatur. Beendigung des Versuches, Tötung des Tieres in Narkose.

Die hauptsächlichsten Ergebnisse dieser am Affen durchgeführten Versuchsreihe seien zunächst zusammengefaßt.

Die Kapsel wurde zuerst nach Entfernung der Dura auf die linke Hirnseite (Armgegend) aufgeschraubt, wobei die Funktion der Rinde durch eine versehentliche Verletzung eine leichte Schädigung erfuhr. Bei einer Temperatur von 47° C im Vorratsgefäß wird die Benutzung der linken Hand und des Armes ausgeschaltet, worauf nach Einstellung auf Körpertemperatur bald die Funktion wiederhergestellt wird. Während Temperaturen unter 47° C keine Einwirkung erkennen ließen, und bei Anwendung von Temperaturen bis zu 51° C nichts Neues zu beobachten war, erhielt man mit 54° C klonische Krämpfe am rechten Arm, die sich nach Wiedereinstellen von Körpertemperatur schnell verlieren. Als Reizsymptome lassen sich auch schon bei solchen Temperaturen, die noch keine Rindenkloni auslösen, Unbehagen des Tieres und Greifen zum Kopf feststellen. Am nächsten und den folgenden Tagen zeigt sich als Nachwirkung eine völlige Lähmung des rechten Armes. Die Kapsel wird deshalb auf die rechte Hirnseite, wiederum über die Armgegend, aufgeschraubt, zunächst bei erhaltener Dura. Mit Temperaturen von 42 bis 50° C wird jetzt kein Ausschaltungssymptom an dem ganz normal benutzten linken Arm und Hand erhalten. Bei 53° C hingegen treten starke Kloni des linken Armes auf, ohne daß eine Funktionsaufhebung voranging. Bei langsamem Rhythmus der Kloni wurden sogar ganz normale Arm- und

Handbewegungen, und zwar Greifbewegungen, ausgeführt, die durch die klonischen Zuckungen rhythmisch unterbrochen wurden. Abkühlung der Hirnrinde bestätigt völlig die früheren Befunde der reizlosen vorübergehenden Ausschaltung. Am dritten Beobachtungstage wird die Kapsel nach Entfernung der Dura auf die gleiche Lücke des rechten Schädeldaches aufgeschraubt, wie am zweiten Tage. Bei 49 bis 51 ° C beginnen die Erscheinungen der Funktionsaufhebung der Rinde, die bei Einstellung auf Körpertemperatur wieder verschwinden. Bei 57° C treten wieder klonische Krämpfe des linken Armes und der Hand auf; allgemeine Epilepsie ist auch bei 59° C nicht zu erreichen.

Etwas unerwartet erscheint es, daß gerade am Affen statt der allgemeinen epileptischen Anfälle nur örtlich begrenzte Kloni erreicht wurden; zum Teil mag das an der verwendeten Affenart liegen, zum Teil daran, daß die Erwärmung aus Schonungsrücksichten nicht noch höher getrieben wurde.

Im ganzen haben die an der Hirnrinde hier ausgeführten Erwärmungsversuche für unsere Hauptfrage das Ergebnis, daß sich allerdings unter Umständen auch durch Rindenerwärmung die Rindenfunktionen vorübergehend aufheben lassen, daß aber die Abkühlung ein wesentlich besseres Mittel darstellt. Auch wenn ein Teil der allgemeinen Reizerscheinungen auf Rechnung der nicht ganz vermeidbaren Erwärmung der Weichteile des Schädeldaches zu setzen wäre, so zeigen doch die nur durch Rindenreizung erklärbaren epileptischen Anfälle am Hunde und die klonischen Krämpfe von Arm und Hand am Affen auf das deutlichste die Überlegenheit der Abkühlung, bei der auch jetzt wieder nur reizlose vorübergehende Ausschaltung erzielt wurde. Es gelingt zwar gelegentlich, durch vorsichtige Abstufung der Erwärmung eine Ausschaltung der Funktionen noch ohne Auftreten von Krämpfen zu erzielen, aber schon dabei ist nicht sicher, ob das ersichtliche Unbehagen des Tieres nicht schon mindestens teilweise auf einem Gehirnreiz beruht. Vor allem aber ist wichtig, daß gelegentlich die Rindenreizung beim Affen bei einer Temperaturgrenze eintritt, unterhalb deren sich Ausschaltungen durch Erwärmung gar nicht erzielen ließen, so daß in diesen Fällen *die Reizung der einzige Erfolg der Erwärmung einer Rindenstelle* war. Geht man also von der Aufgabe der reizlosen vorübergehenden Ausschaltung der Rinde aus, so kann keine Frage sein, welcher Einwirkung der Vorzug zu geben ist, der Erwärmung oder der Abkühlung.

Die Versuche haben aber für andere Fragen noch ein weiteres Ergebnis gehabt, auf das hier kurz hinzuweisen ich mir noch erlauben möchte. *Für das Studium der Epilepsiefrage* scheint es mir *von Wichtigkeit zu sein, ein verhältnismäßig einfaches Mittel zu haben, um besonders am Hunde epileptische Anfälle*



von beliebiger Dauer und Schwere und beliebigem Zeitmoment des Eintretens hervorrufen sowie durch Abkühlung, wie es scheint, eine schnellere Beendigung des Anfalles erreichen zu können. Die Schnelligkeit, mit der der Anfall einsetzt, berechtigt wohl auch dazu, hier von einer für das Tier verhältnismäßig schonenden Methode zu reden. Es besteht somit die Möglichkeit, die experimentelle Epilepsie nach mehreren Richtungen, nicht zum wenigsten nach der therapeutischen, zu untersuchen. Schließlich ergibt sich aus den am Affen gemachten Beobachtungen noch die Möglichkeit, mit Erwärmungen oder vielleicht auch mit länger dauernden Abkühlungen durch die Dura hindurch dauernde Ausschaltungen der Hirnrinde zu versuchen, wodurch sich vielleicht manche Vorteile gegen die Methode der Ausschneidung oder der Unterschneidung und auch gegen die Methode der chemischen Zerstörung bieten würden. Weitere Versuche darüber behalte ich mir vor. Sie werden auch zeigen müssen, ob sich auf diesem Wege neue Möglichkeiten für die Behandlung der menschlichen Epilepsie gewinnen lassen[1]).

C. Kurze Zusammenfassung der Versuchsergebnisse.

Ausgehend von neueren Angaben über die Wirkung der Erwärmung und Abkühlnng auf die Wärmezentren des Gehirns werden in der vorliegenden Arbeit die früher an der Großhirnrinde und anderen Teilen des Zentralnervensystems durchgeführten Versuche, eine reizlose vorübergehende Ausschaltung zu erzielen, mit Erwärmung vorgenommen. An der Medulla oblongata gibt besonders der Blutdruck ein gegensätzliches Verhalten des Erfolges der Erwärmung von dem der Abkühlung an. Bei letzterer erfolgt stets ein Druckabfall; bei ersterer aber tritt ein Druckanstieg ein, der meist mit allgemeiner Unruhe des Tieres einhergeht, ohne von ihr ausgelöst zu werden. An der Großhirnrinde (Extremitätengegend) lassen sich zwar an der Katze, dem Hunde und dem Affen unter Umständen Ausschaltungen erzielen (örtliche Wärmelähmung), aber sie verlaufen nicht in der Weise reizlos, wie es bei Kühlungen stets der Fall ist. Ja, beim Hunde ließen sich sogar leicht vollständige epileptische Anfälle ohne dauernde Schädigung des Tieres und unter Umständen auch der Hirnrinde auslösen und beim Affen klonische Arm- und Beinkrämpfe erhalten, ohne daß im letzteren Falle gleichzeitig ein Anzeichen von Ausschaltung der Rindenfunktionen notwendig voranzugehen brauchte. Es ist zu hoffen, daß diese Auffindung eines weiteren Mittels, epileptische Anfälle leicht hervorzurufen, für die experimentelle Untersuchung der Epilepsie von Nutzen sein wird.

[1]) Anmerkung bei der Korrektur: Herr Prof. Sauerbruch teilte mir inzwischen freundlichst mit, daß er durch länger fortgesetzte, täglich mehrmals vorgenommene Abkühlung eine dauernde Herabsetzung der Erregbarkeit der Hirnrinde hervorrufen konnte.



Über das Studium unbekannter Gemische mit Hilfe von Katalysatoren.

Von

Professor Dr. **Wolfgang Weichardt** (Erlangen).

(Aus der Kgl. Bakteriologischen Untersuchungsanstalt Erlangen.)

IX. Mitteilung*):

Beeinflussung organischer und anorganischer Katalysatoren bei Proteotoxikosen.

Von

W. Weichardt und **H. Schlee.**

Mit 3 Textfiguren.

(Eingegangen am 12. Mai 1913.)

Seit einigen Jahren ist von dem einen von uns (Weichardt) ein besonderer Weg eingeschlagen worden, chemisch nicht zu definierende Gemische zu studieren: bestimmte Katalysatoren mit ihnen zu beeinflussen.

Wir benutzten diese Methode zunächst, um bisher noch nicht gekannte Substanzen der Ausatemluft nachzuweisen.

Auf S. 282 des ersten Bandes dieser Zeitschrift ist dieses Verfahren in seiner jetzigen Ausbildung des genaueren beschrieben. Wie dort ersichtlich, gilt als Maß der jeweiligen Katalysatorenbeeinflussung die quantitativ mittels Natriumthiosulfat gut bestimmbare Jodausscheidung.

Im Verein mit Müller und Stötter hatte der eine von uns früher gezeigt, daß Hämoglobin in gewissen Verdünnungen von Eiweißspaltprodukten beeinflußt wird [2]).

Fügt man zu einer bestimmten Menge Hämoglobin eine Peptonlösung und stellt mit guten Reagenzien die bekannte Guajakprobe an, so zeigt sich, daß bei geringen Mengen von Peptonen und kurzer Einwirkungszeit eine Anregung der Reaktion Kontrollen gegenüber eintritt, während steigende Dosen allmählich die Katalysatoren lähmen.

Die colorimetrische Methode wurde später durch die erwähnte titrimetrisch verfolgbare Jodkaliumstärkemethode ersetzt.

Auch mit dieser Methode läßt sich bei sorgfältiger Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse zeigen, daß der rote Blutfarbstoff von geringen Peptonmengen in seiner katalytischen Fähigkeit angeregt wird; größere Dosen lähmen ihn. Tabelle I und Fig. 1 geben die Titerwerte nach Beeinflussung des Hämoglobins durch Edestinpepton wieder.

*) Mitteilung I—VIII s. 2—9 des Literaturverzeichnisses.



Tabelle I.

Dauer der Einwirkung des Peptons auf das Hämoglobin	Verdünnung des Peptons			
	100	800	500	1000
5 Minuten	+ 0,78	+ 1,18	— 0,18	— 0,28
15 Minuten	+ 0,03	— 0,23	— 0,22	— 0,28
30 Minuten	— 0,43	— 0,18	+ 0,28	— 0,52
60 Minuten	— 0,51	— 0,48	— 0,17	— 0,51

Die Zahlen sind die Titerdifferenzen zwischen dem Pepton + Hämoglobin und dem Hämoglobin (Fig. 1).

Auf der Abzisse sind die Verdünnungen des Peptons, auf den Ordinaten die Titerdifferenzen zwischen Hämoglobin + Pepton und Hämoglobin aufgetragen. Je kleiner diese Unterschiede sind, desto näher an der Abzisse befinden sich die entsprechenden Teilpunkte, während die größten Differenzen sich am weitesten davon entfernen.

1,0
0,5
0
0,5
100 300 500 1000
nach 5 Minuten.
nach 80 Minuten.
nach 60 Minuten.

Fig. 1.

Nachdem der eine von uns bereits in der Sitzung der Gesellschaft für Morphologie und Physiologie in München am 21. Mai 1912 [5]) auf die vielseitige Verwendbarkeit dieser Methode an der Hand bereits vorliegender Titerresultate aufmerksam gemacht hatte, ist sie im letzten Jahre an unserem Institute nach den verschiedensten Richtungen hin studiert worden.

Dabei wurden die anfangs erhobenen Befunde, daß auch die Katalysatoren im Körper bei bestimmten Proteotoxikosen, bei denen ja nach den Erfahrungen in den letzten Jahren Eiweißspaltprodukte frei werden, eine gleiche Beeinflussung erfahren, wie sie von uns im Reagenzglase studiert worden war, bestätigt: In gewissen Stadien der proteotoxischen Prozesse ist eine Anregung, in anderen eine Lähmung zu finden.

Durch zahlreiche an anderen Stellen*) von uns veröffentlichten Versuche hatten wir uns die Vorstellung gebildet, daß der rote Blutfarbstoff in allererster Linie für die Bindung von Eiweißspaltprodukten in Frage kommt. Wir stellten deshalb das Hämoglobin auf möglichst schonende Weise dar.

*) Weichardt und Schwenk (Zeitschr. f. physiol. Chemie 83, 381) zeigten, daß chemisch definierte Substanzen, die sich von Succinimid und Guanidin als den zwei Grundtypen ableiten, die charakteristische Wirkung bestimmter Eiweißspaltprodukte aufheben.

Die Beziehungen zwischen Pyrrol, der Grundlage des Hämins und dem Succinimid einerseits sowie dem Guanidin und gewissen Eiweißbausteinen (Arginin) andererseits, geben diesem Befund ein besonderes Interesse. Vgl. weiter Literaturverzeichnis.



Hierdurch, sowie durch die Fragestellung, die zur Auffindung unseres Weges führte, unterscheidet sich unsere Methode prinzipiell von den früher ausgeführten Katalasebestimmungen des Gesamtblutes. Hier liegen vor allen Dingen Untersuchungen von Jolles und Oppenheim[10]) vor. Diese Autoren fanden, daß in Krankheiten die Wasserstoffsuperoxydzersetzungsgröße des Blutes bedeutend vermindert sein kann. Zu eindeutigen Resultaten kamen sie jedoch nicht und betonen, daß sie aus der Untersuchung der pathologischen Fälle keine wie immer gearteten bindenden Schlüsse ziehen wollen und können. Die Gründe hierfür geben sie zum Teil selbst an. Die Zahl der roten und weißen Blutkörperchen, die Blutdichte müssen naturgemäß bei der Bestimmung des Katalasegehaltes des Gesamtblutes schwer ins Gewicht fallen. Ferner sind aber zweifellos im Serum die Reaktion störende Stoffe in wechselnder Menge vorhanden.

Erst das Studium des gesetzmäßigen Verlaufes der Beeinflussung des Hämoglobinkatalysators durch Eiweißspaltprodukte führte zu einer einheitlichen Auffassung und für praktische Zwecke brauchbaren Methodik.

Nach den oben angeführten Veröffentlichungen hat E. Rosenthal[11]) gelegentlich von Untersuchungen über Leber- und Blutkatalasegehalt festgestellt, daß bei einer intraperitoneal mit Carcinommaterial geimpften Maus das Gesamtblut einen geringeren Katalasegehalt aufwies, als das Blut normaler Mäuse.

Unsere Methode ist folgende:

Etwa 10 ccm aus der Armvene entnommenes Blut läßt man im Eisschrank absitzen, befreit es vom Serum und wäscht zweimal mit physiologischer Kochsalzlösung. Sodann wird frisch destilliertes*) Wasser zu dem Blutkuchen gefügt, zentrifugiert und der gelöste Katalysator in Petrischalen filtriert; wenn wenig Blutkuchen vorhanden ist, wird diese Operation wiederholt und endlich bei Temperaturen, die 37° C nicht übersteigen, die Lösung in dem mit Thermoregulator versehenen Faust-Heimschen Apparat zur Trockene eingedampft**). Wichtig ist die möglichst schonende Herstellung des Blutkatalysators, wobei auf eine Reindarstellung des Hämoglobins verzichtet wird. Jedenfalls erhält man die Gesamtheit der für die katalytische Wirkung des Blutes wichtigen Substanzen.

Die roten Schüppchen werden dann in einen Chlorcalciumexsiccator

*) Wir benutzten in unserem Laboratorium einen Destillationsapparat von Lautenschläger (Patent Femel).

**) Für diese Eindampfung kann man sich im Notfalle auch eines der käuflichen „Föhn“-Apparate bedienen; doch achte man sorgfältig darauf, daß von der einen Schale nicht Partikel auf die andere geblasen werden, da sonst die später zu erhaltenden Titerunterschiede sich verwischen. Eine gleiche Vorsicht ist beim Abkratzen der getrockneten Hämoglobinmassen nötig.



gebracht, und von der vollständig trockenen Masse auf einer guten Wage je 0,1 g abgewogen. Das Pulver bringt man in eine Porzellanschale, übergießt es mit einigen Kubikzentimeter frisch destilliertem Wasser und läßt es 2—3 Minuten stehen. Das jetzt noch Ungelöste wird mit dem Pistill vollständig verrieben und das Ganze mit frisch destilliertem Wasser in ein Meßkölbchen quantitativ gespült und auf 50 ccm aufgefüllt.

Steht sehr wenig Pulver zur Verfügung, so wird beim Anreiben die Lösung bisweilen nicht ganz klar. Dann ist vollständige Lösung leicht durch Zugabe von 2—6 Tropfen Zehntel-Normalkalilauge zu erzielen, wovon ganz die gleiche Menge auch zu den Kontrollösungen gesetzt werden muß. Von dieser Lösung wird je 1 ccm zu einer Probe verwendet. Neben dem zu untersuchenden wird stets eine gleiche Menge normalen Katalysators von Personen, bei denen Eiweißzerfallprozesse (Carcinom, Infektionskrankheiten, Verbrennungen usw.) sicher auszuschließen sind, als Kontrolle verarbeitet.

Die Differenz zwischen Haupt- und Kontrollreaktion ist der Ausdruck der Beeinflussung des Hämoglobins.

Diese Differenzen lassen sich häufig dadurch noch deutlicher zur Anschauung bringen, daß man auf die beiden Proben bestimmte Eiweißspaltprodukte einwirken läßt. Ob man hieraus durch planmäßiges Studium der chemisch auf den Katalysator wirkenden Gruppen indirekt einen gewissen Schluß auf die Natur der bei der chronischen Infektion pathologisch wirkenden Produkte ziehen kann, müssen weitere Untersuchungen zeigen (vgl. Tab. VI).

Die bisher nach den verschiedenen Richtungen hin angestellten Versuche seien im folgenden mitgeteilt.

Titerresultate bei Schwangeren.

Durch die Untersuchungen von Schmorl, Veit, Weichardt und in der neuesten Zeit durch die von E. Rosenthal und Abderhalden ist es sichergestellt worden, daß bei jeder Schwangerschaft ein parenteraler Abbau blutfremden Eiweißes vor sich geht. Es lag deshalb nahe, vor allen Dingen den Hämoglobinkatalysator von Schwangeren in den Bereich unserer Untersuchungen zu ziehen.

Schon in der Sitzung der morphologisch-physiologischen Gesellschaft München am 21. Mai 1912 konnte der eine von uns darauf hinweisen, daß der Hämoglobinkatalysator von Schwangeren meist im Sinne einer Anregung beeinflußt ist, wenn man gleichzeitig normales Hämoglobin zum Vergleiche heranzieht.

Die weiteren Untersuchungen bestätigen diesen Befund, wie aus folgender Tabelle hervorgeht. Ähnliche Resultate hat neuerdings unabhängig von uns Engelhorn*) mit unserer Methode erhalten.

*) 15. Versammlung der deutschen Gesellschaft für Gynaekologie, Halle a. S.

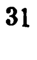


Tabelle II. Hämoglobin von Nichtschwangeren und Schwangeren.

Zahl des Versuchs	N. = Normal, G. = Gravid.	500fache Verdünnung des Hämoglobins	1000fache Verdünnung des Hämoglobins	Monat der Schwangerschaft	Bemerkungen
1.	N.	5,86	4,99		
	G.	6,73	5,67	X.	
2.	N.	5,49	5,30		
	G.	6,03	5,42	IX.	
3.	N.	—	1,16		
	G.	—	1,34	X.	
4.	N.	—	1,16		
	G.	—	1,43	X.	
5.	N.	1,65	1,28		
	G.	1,74	1,45	X.	
6.	N.	1,54	1,37		
	G.	1,70	1,49	X.	
7.	N.	1,47	1,19		
	G.	1,48	1,23	X.	
8.	N.	1,29	0,96		
	G.	1,39	1,05	X.	
9.	N.	2,13	1,74		
	G.	2,22	1,86	X.	
10.	N.	2,35	1,89		
	G.	2,39	2,00	IX.—X.	
11.	N.	2,24	1,79		
	G.	2,30	1,99	X.	
12.	N.	7,16	6,93		
	G.	7,59	7,49	IX.	
13.	N.	—	4,13		
	G.	—	4,16	IX.	
14.	N.	5,67	5,24		
	G.	5,91	5,26	IX.	
15.	N.	5,99	5,49		
	G.	6,16	5,66	X.	
16.	N.	—	5,82		
	G.	—	5,89	IX.	
17.	N.	5,40	—		
	G.	5,63	—	X.	
18.	N.	4,94	4,22		
	G.	5,12	4,32	X.	
19.	N.	5,79	4,84		
	G.	5,78	4,86	X.	

Fortsetzung von Tabelle II.

Zahl des Versuchs	N. = Normal, G. = Gravid.	500 fache Verdünnung des Hämoglobins	1000 fache Verdünnung des Hämoglobins	Monat der Schwangerschaft	Bemerkungen
20.	N.	4,64	—		
	G.	4,71	—	IX.	
21.	N.	3,91	—		
	G.	4,29	—	IX—X.	
22.	N.	4,38	—		
	G.	4,62	—	X.	
23.	N.	5,40	—		
	G.	5,70	—	X.	
24.	N.	4,85	—		„Normal" von einer Frau entnommen, die starke Blutungen gehabt hat.
	G.	4,55	—	X.	
25.	N.	4,17	—		
	G.	4,37	—	IX—X.	
26.	N.	4,15	—		
	G.	4,29	—	IX.	
27.	N.	5,66	—		
	G.	5,84	—	IX.	
28.	N.	8,73	—		
	G.	8,94	—	X.	
29.	N.	6,97	—		
	G.	7,03	—	X.	
30.	N.	3,52	—		
	G.	3,60	—	X.	
31.	N.	3,05	—		
	G.	3,12	—	IX.	
32.	N.	4,17	—		
	G.	4,30	—	IX.	
33.	N.	3,40	—		
	G.	3,50	—	IX—X.	
34.	N.	3,32	—		
	G.	3,44	—	X.	
35.	N.	3,41	—		
	G.	3,55	—	IX—X.	
36.	N.	3,26	—		
	G.	3,54	—	X.	
37.	N.	3,30	—		
	G.	3,47	—	X.	
38.	N.	5,33	—		
	G.	5,45	—	IX.	





Fortsetzung von Tabelle II.

Zahl des Versuchs	N. = Normal, G. = Gravid	500fache Verdünnung des Hämoglobins	1000fache Verdünnung des Hämoglobins	Monat der Schwangerschaft	Bemerkungen
39.	N.	4,85	—		
	G.	5,13	—	X.	
40.	N.	5,40	—		
	G.	5,52	—	IX—X.	
41.	N.	5,50	—		
	G.	5,51	—	X.	
42.	N.	3,63	—		
	G.	3,71	—	X.	
43.	N.	3,20	—		
	G.	3,24	—	IX—X.	
44.	N.	5,27	—		
	G.	5,53	—	X.	
45.	N.	5,27	—		„Normal“ = 8 Tage post abortum
	G.	5,40	—	X.	
46.	N.	7,12	—		Normal: Prolaps
	E.	7,40	—	X.	E. = eklamptisch
47.	N.	6,97	—		
	E.	7,27	—	X.	E. = eklamptisch
48.	G.	7,03	—	IX.	
	E.	7,27	—	X.	E. = eklamptisch
49.	G.	2,72	—	XI—X.	
	E.	2,73	—	X.	E. = eklamptisch

Anaphylaktische Tiere.

Wie bereits in dem oben erwähnten Vortrage mitgeteilt werden konnte, zeigte sich mit unserer Methode auch das *Hämoglobin von Tieren in den ersten Stadien des anaphylaktischen Anfalls normalem Hämoglobin gegenüber in seiner katalysatorischen Fähigkeit angeregt.* Weitere Titerresultate mit dem Hämoglobin anaphylaktischer Meerschweinchen sind in folgender Tabelle niedergelegt. Die Tiere wurden teils mit Hammelserum, teils mit Eiereiweiß sensibilisiert, und gleich nach der Reinjektion trat der anaphylaktische Anfall auf. In diesem wurde rasch die Brusthöhle geöffnet, ein Lungenflügel abgeschnitten und das vom Herzen in den Pleuraraum gepumpte Blut entnommen. Ebenso wurde Blut von einem Tiere entnommen, das zwar nicht sensibilisiert war, dem aber vorher die gleiche Menge des betreffenden Eiweißes in die Jugularvene injiziert wurde. Die Zeiten zwischen intravenöser Injektion und Blutentnahme waren bei sensibilisiertem und nichtsensibilisiertem Tiere die gleichen.

Die sensibilisierten Tiere boten die typischen Erscheinungen des anaphylaktischen Shocks dar: stark geblähte Lungen u. s. f. Die erstmalig mit der gleichen Menge Eiweiß intravenös injizierten Kontrolltiere zeigten derartige Erscheinungen nicht.

Tabelle III. Intravenös mit Eiweiß injizierte normale und sensibilisierte Tiere.

Verdünnung des Hämoglobins 1 : 500.

Zahl des Versuchs	Bezeichnung des Tieres	Verbrauchte ccm $^1/_{1000}$ n-Natriumthiosulfatlösung	Bemerkungen
1.	Nicht sensibilisiert	6,87	Blutentnahme aus der Carotis 12 Minuten nach intravenöser Injektion von 1 ccm Eiereiweiß mit 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung.
	M. Eiereiweiß sensibilisiert	7,05	
2.	Nicht sensibilisiert	11,52	Blutentnahme aus der Carotis 10 Minuten nach intravenöser Injektion von 1 ccm Eiereiweiß mit 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung.
	M. Eiereiweiß sensibilisiert	12,38	
3.	Nicht sensibilisiert	5,39	Blutentnahme aus der Carotis 5 Minuten nach intravenöser Injektion von 1 ccm Eiereiweiß mit 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung.
	M. Eiereiweiß sensibilisiert	5,60	
4	Nicht sensibilisiert	8,42	Blutentnahme aus der Carotis 5 Minuten nach intravenöser Injektion von 1 ccm Eiereiweiß mit 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung.
	M. Eiereiweiß sensibilisiert	8,67	
5.	Nicht sensibilisiert	6,38	Blutentnahme aus der Carotis 3 Minuten nach intravenöser Injektion von 0,4 ccm Hammelblutserum.
	Mit Hammelblutserum sensibilisiert	6,40	
Das gleiche Tier: 6.	Nicht sensibilisiert	6,37	Blutentnahme aus der Carotis 20 Minuten nach intravenöser Injektion von 0,4 ccm Hammelblutserum
	Mit Hammelblutserum sensibilisiert	6,53	Blutentnahme aus der Carotis 5 Minuten nach intravenöser Injektion von 0,4 ccm Hammelblutserum.
Das gleiche Tier: 7.	Nicht sensibilisiert	6,30	Blutentnahme aus der Brusthöhle 25 Minuten nach intravenöser Injektion von 0,4 ccm.
	Mit Hammelblutserum sensibilisiert	6,53	Blutentnahme aus der Carotis 5 Minuten nach intravenöser Injektion von 0,4 ccm Hammelblutserum.

Injektionen mit Bakterieneiweiß.

In einer dritten Versuchsreihe injizierten wir Meerschweinchen mit Bacilleneiweiß, verfolgten die Temperaturschwankungen und entnahmen das Blut zu bestimmten Zeiten. Zugleich wurde wiederum normales Kontrollhämoglobin untersucht.



Ein Meerschweinchen injizierten wir mit einer Aufschwemmung von Friedländerbacillus, die folgendermaßen hergestellt worden war: eine 24stündige Kultur des Friedländerbacillus wurde mit 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Von dieser Aufschwemmung bekam das Meerschweinchen 0,2 ccm intravenös injiziert. Ein anderes Meerschweinchen wurde mit Tuberkelbacillenendotoxin intravenös injiziert. Letzteres war nach den Angaben von Schittenhelm und Weichardt[12]) folgendermaßen hergestellt worden: 1 ccm frisches Meerschweinchenserum wurde mit einem erbsengroßen Stück Tuberkelbacillenkultur versetzt und 15 Stunden lang bei 37° C digeriert. Von der Aufschwemmung bekam das Tier 0,2 ccm intravenös injiziert. Ein drittes Meerschweinchen injizierten wir mit 0,4 ccm einer vollständig getrübten Streptokokkenbouillon. Endlich wurde ein Meerschweinchen mit 0,4 ccm einer Typhusaufschwemmung injiziert, die durch Verreiben von 5 Ösen einer Typhuskultur mit ungefähr 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung hergestellt worden war.

Tabelle IV.

Nr.	Bacilleneiweiß	Temperatur vor der Injektion	Zeit der Blutentnahme	Temperatur vor der Blutentnahme	Verbrauchte ccm $^1/_{1000}$ n-Natriumthiosulfatlösung	Bemerkungen
1.	Mit Friedländer-Bacillus injiziert	37,5°	50 Min. nach der Injektion	38,4°	6,72	Blut der Carotis entnommen
	Normal			37,4°	7,09	
2.	Mit Friedländer-Bacillus injiziert		9 Std. 23 Min. nach d. Injektion	33,3°	6,42	Aus der Carotis vollständig entblutet
	Normal		8 Std. 40 Min. nach der ersten Blutentnahme	35,0°	6,56	
3.	Mit Tuberkelbacillenendotoxin injiziert	37,6°	4 Std. 28 Min. nach d. Injektion	37,8°	6,26	Blut der Carotis entnommen
	Normal			37,0°	6,06	
4.	Mit Streptokokken injiziert	37,6°	5 Std. 50 Min. nach d. Injektion	38,0°	6,59	Blut der Carotis entnommen
	Normal			37,0°	6,06	
5.	Mit Typhusbacillus injiziert	36,6°	5 Std. 32 Min. nach d. Injektion	38,0°	6,45	Blut der Carotis entnommen
	Normal			37,0°	6,06	

Aus Tabelle IV sind die Zeiten der Injektion und der Blutentnahme sowie die Temperaturgrade während dieser Entnahme ersichtlich. Bei



diesen Injektionsversuchen zeigte sich, daß **mit der Erhöhung der Temperatur nach intravenöser Einverleibung geringer Mengen von Bacillenproteinen auch eine Erhöhung der Katalysatorentätigkeit des Hämoglobins im Vergleich zu dem Hämoglobin nichtinjizierter Tiere eingetreten war.**

Anders verhielt sich das mit relativ großer Dosis injizierte Friedländertier, das offenbar schwerer geschädigt war; denn wie aus der Kurve ersichtlich, folgte später Temperatursturz und Kollaps. Ob durch unsere Reaktion der deletäre, später mit Kollaps endende Charakter eines Fiebers prognostisch vorhergesagt werden kann, müssen weitere Untersuchungen lehren.

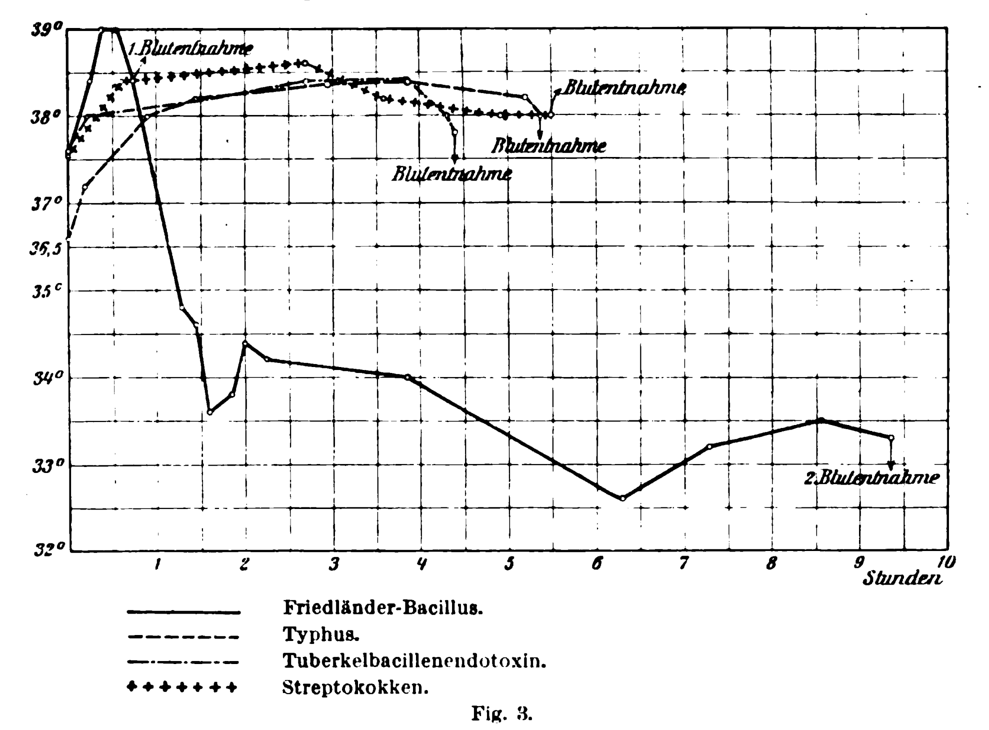


Fig. 3.

Verbrühungen.

In weiteren Versuchen suchten wir durch Verbrühen einen Proteotoxikosenzustand bei chloroformierten Meerschweinchen hervorzurufen. Die narkotisierten Tiere wurden mit kochendem Wasser verbrüht; ein Tier (Nr. 1) so, daß es mit der unteren Körperhälfte 50 Sekunden lang in kochendes Wasser gehalten wurde, ein anderes (Nr. 2) so, daß wir über eine fünfmarkstückgroße Stelle des Rückens kochendes Wasser 50 Sekunden lang laufen ließen. Die Ränder dieser Stelle waren durch in kaltes Wasser getauchte Wattebäusche geschützt.

Aus Tabelle V sind die Zeiten der Blutentnahme und die Temperaturmessungen ersichtlich.

Auch aus diesen Versuchen geht hervor, daß in den beobachteten



Stadien der Verbrühung eine Steigerung der Katalysatorentätigkeit des Hämoglobins der verbrühten Tiere normalen Tieren gegenüber vorhanden war.

Tabelle V.

Zahl des Versuchs	Bezeichnung der Tiere	Temperatur unmittelbar nach der Verbrühung	Zeit der Blutentnahme	Temperatur vor der Blutentnahme	Verbraucht von $^{1}/_{1000}$ n-Natriumthiosulfatlösung	Bemerkungen
1.	Verbrüht (chloroformiert)	41,8°	32 Min. nach erfolgter Verbrühung	28,0°	7,58	Aus der Carotis entblutet
	Normal (chloroformiert)			36,4°	7,39	
2.	Verbrüht (chloroformiert)	38,0°	24 Std. 25 Min. nach erfolgter Verbrühung	36,2°	7,63	Aus der Carotis entblutet
	Normal (chloroformiert)	38,0°		37,6°	7,37	
	Normal (nicht chloroformiert)			38,8°	7,34	

Verschiedene Infektionen. Schließlich sei noch erwähnt, daß bei zwei fortgeschrittenen Tuberkulosen, bei einer perniziösen Anämie, sowie bei drei Luesfällen der Hämoglobinkatalysator im Vergleich zu normalem Hämoglobin gelähmt war. Auch war der Katalysator bei letzterer Affektion durch Thymonucleinsäure noch leichter lähmbar als normales Hämoglobin. In den ersten Stadien einer krupösen Pneumonie dagegen war dem normalem gegenüber eine deutliche Anregung des Hämoglobinkatalysators zu konstatieren. Zweifellos ergeben sich aus der weiteren Verfolgung dieser Verhältnisse bei chronischen Affektionen einerseits und akuten andererseits interessante Gesichtspunkte, die jedoch besser an der Hand reichen klinischen Materials gewonnen werden. Aus Tabelle VI gehen die bisher bei diesen Affektionen gewonnenen Titerresultate hervor.

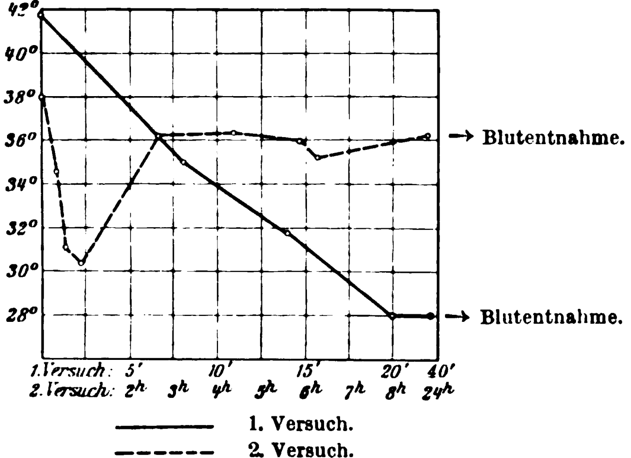


Fig. 3.



Tabelle VI.

	Zahl des Versuchs	Hämoglobin	Verbrauchte ccm $^1/_{1000}$ n-Natrium-thiosulfatlösung	Bemerkungen
I. Tuberkulose	1.	Normal	6,45	
		Tuberkul. H.	6,38	
	2.	Normal	6,45	
		Tuberkul. Sch.	6,31	fortgeschrittene Tuberkulose
II. Perniziöse Anämie	3.	Normal	5,08	
		Perniz. Anämie.	4,79	
III. Pneumonie	4.	Normal	3,92	
		Pneumonie L.	4,12	
V. Lues	5.	Normal	3,09	
		Lues	2,86	
	6.	Normal	4,95	
		Lues	4,67	
	7.	Normal	3,38	
		Lues Z.	3,16	Paralyse
	8.	Normal + 1 mg Thymonucleinsäure	2,82	
		Lues + 1 mg Thymonucleinsäure	2,51	
	9.	Normal + 0,2 mg Thymonucleinsäure	3,01	
		Lues + 0,2 mg Thymonucleinsäure	2,77	
	10.	Normal + 0,04 mg Thymonucleinsäure	3,15	
		Lues + 0,04 mg Thymonucleinsäure	2,75	
	11.	Normal + 1 mg Thymonucleinsäure	3,11	
		Lues + 0,08 mg Thymonucleinsäure	2,74	
	12.	Normal + 1 mg Thymonucleinsäure	4,85	
		Lues + 1 mg Thymonucleinsäure	4,35	
		Normal + 0,2 mg Thymonucleinsäure	5,34	

Fortsetzung von Tabelle VI.

	Zahl des Versuchs	Hämoglobin	Verbrauchte ccm $^{1}/_{1000}$ n-Natriumthiosulfatlösung	Bemerkungen
IV. Lues	13.	Lues + 0,2 mg Thymonucleinsäure	4,66	
	14.	Normal + 0,04 mg Thymonucleinsäure	5,19	
		Lues + 0,04 mg Thymonucleinsäure	4,71	
	15.	Normal + 0,08 mg Thymonucleinsäure	4,92	
		Lues + 0,08 mg Thymonucleinsäure	4,66	

Exkrete.

Für die Bestimmung unbekannter Gemische in Exkreten, ferner in Bakterientoxinen u. ä., ist es vorteilhaft, einen bestimmten Katalysator einzuführen. Zeigte es sich doch bei systematischem Studium, daß anorganische Katalysatoren, im Gegensatz zu organischen, das anfängliche Anregungsstadium nur spurenweise aufweisen und schon durch bestimmte Eiweißspaltprodukte in hohen Verdünnungen gelähmt werden.

So hatten Weichardt und Kelber bei der Untersuchung der verbrauchten Luft die Lähmung kolloidalen Osmiums mit Vorteil benutzt. Auch zur Bestimmung der katalysatorenlähmenden Substanzen im Harn bedienten wir uns des kolloidalen Osmiums als Katalysator.

Wir bestimmten das spezifische Gewicht des Harns mit dem Pyknometer, und stellten es auf 1,01 ein; desgleichen den normalen Vergleichsharn. Später begnügten wir uns damit, das spezifische Gewicht mit einem kleinen Aräometer zu bestimmen. Differiert es nicht wesentlich von dem des normalen Vergleichsurins, so kann man geringe Unterschiede vernachlässigen, weil für unsere Versuche der Urin noch im Verhältnis 1 : 10 verdünnt werden muß*).

Wichtig für die Bestimmung ist, daß nur ganz frische Urine benutzt werden und daß keine Cystitis und Pyelitis besteht, da natürlich Bakterienprodukte in den Urinen die Titerresultate, durch welche nur die Wirkung von der Niere ausgeschiedener Substanzen bestimmt werden soll, trüben.

In den folgenden Tabellen sind die Titerresultate von Harnen bei akuten Infektionen im Vergleich zu normalen wiedergegeben. Nach den bisher vorliegenden Resultaten scheint es, als ob bei Infektionen besonders viel katalysatorenlähmende Substanzen ausgeschieden wür-

*) Es stellte sich heraus, daß bei Harntitrationen ungefähr die gleichen Unterschiede zu erzielen sind, wenn man vom Hinzufügen eines besonderen Katalysators Abstand nimmt.

den (s. Tabellen VII—XII). Auch diese Verhältnisse an der Hand gut beobachteten klinischen Materials weiter zu verfolgen, dürfte zweifellos eine dankbare Aufgabe sein.

Tabelle VII. Diphtherie.

Zahl des Versuchs	Datum	Harn	Verbrauchte ccm $^1/_{1000}$ n-Natriumthiosulfatlösung mit Zusatz von Osmium als Katalysator	Verbrauchte ccm $^1/_{1000}$ n-Natriumthiosulfatlösung ohne Zusatz von Osmium	Bemerkungen
1.	2. IV.	Normal	5,24	3,20	
		Diphther. Sch.	3,16	2,14	
2.	3. IV.	Normal	4,45	2,93	
		Diphther. Sch.	3,82	2,86	
3.	4. IV.	Normal	—	3,12	
		Diphther. Sch.	—	2,80	
4.	3. I.	Normal	—	5,26	
		Diphther. F.	—	5,15	
5.	3. I.	Normal	—	5,26	
		Diphther. R.	—	4,32	
6.	18. III.	Normal	—	1,42	
		Diphther. H.	—	0,00	
7.	20. III.	Normal	—	3,83	
		Diphther. K.	—	3,76	
8.	4. IV.	Normal	—	3,12	
		Diphther. D.	—	2,90	
9.	25. IV.	Normal	5,04	3,15	Kr. = keine klare Diphtherie
		Diphther. Kr.	4,35	2,41	

Tabelle VIII. Scharlach.

Zahl des Versuchs	Datum	Harn	Verbrauchte ccm $^1/_{1000}$ n-Natriumthiosulfatlösung mit Zusatz von Osmium als Katalysator	Verbrauchte ccm $^1/_{1000}$ n-Natriumthiosulfatlösung ohne Zusatz von Osmium	Bemerkungen
1.	17. IV.	Normal	—	4,67	
		Scharlach, Erbch. M.	—	4,20	
2.	18. IV.	Normal	5,07	4,90	
		Scharlach, Erbch. M.	4,07	4,32	
3.	19. IV.	Normal	—	3,83	
		Scharlach, Erbch. M.	—	3,10	
4.	21. IV.	Normal	3,54	2,63	
		Scharlach, Erbch. M.	3,08	2,43	Erbch. M., einige Tage fieberfrei.
5.	25. IV.	Normal	5,04	3,15	
		Scharlach, Erbch. M.	4,08	2,34	



Fortsetzung von Tabelle VIII.

Zahl des Versuchs	Datum	Harn	Verbrauchte ccm $^1/_{1000}$ n-Natriumthiosulfatlösung mit Zusatz von Osmium als Katalysator	ohne Zusatz von Osmium	Bemerkungen
6.	29. IV.	Normal	4,90	—	
		Scharlach, Erbch. M.	4,46	—	
7.	21. IV.	Normal	3,54	2,63	
		Scharlach, Erbch. Fr.	3,06	2,30	**Erbch. Fr., an diesem Tage fieberfrei.**
8.	25. IV.	Normal	5,04	3,15	
		Scharlach, Erbch. Fr.	3,82	2,34	
9.	29. IV.	Normal	4,90	2,65	
		Scharlach, Erbch. Fr.	3,56	2,47	

Tabelle IX. Masern-Pneumonie.

Zahl des Versuchs	Datum	Harn	Verbrauchte ccm $^1/_{1000}$ n-Natriumthiosulfatlösung mit Zusatz von Osmium als Katalysator	ohne Zusatz von Osmium	Bemerkungen
1.	16. IV.	Normal	2,25	1,95	Schw. = trüber Harn mit Bodensatz von harnsauren Salzen
		Pneum. Schw.	0,00	0,00	
2.	18. IV.	Normal	5,07	4,90	
		Pneum. Schw.	4,04	4,24	
3.	19. IV.	Normal	—	3,73	
		Pneum. Schw.	—	3,68	
4.	21. IV.	Normal	3,54	2,63	
		Pneum. Schw.	2,08	1,70	
5.	25. IV.	Normal	5,04	3,15	
		Pneum. Schw.	1,94	1,52	
6.	16. IV.	Normal	2,25	1,95	W. = dunkelrotgelber Harn
		Pneum. W.	1,40	1,47	
7.	17. IV.	Normal	—	5,04	W. = schwere Pneumonie
		Pneum. W.	—	4,50	
8.	19. IV.	Normal	--	3,73	
		Pneum. W.	—	3,39	
9.	23. IV.	Normal	4,45	—	
		Pneum. W.	3,20	—	
10.	25. IV.	Normal	5,04	3,15	
		Pneum. W.	1,16	1,13	
11.	29. IV.	Normal	4,90	2,65	W. = frisch gelassen, etwas alkalisch
		Pneum. W.	0,46	0,82	W. = hat Keuchhusten
12.	25. IV.	Normal	5,04	—	F. = angehende Pneumonie
		Pneum. F.	5,01	—	

Tabelle X. Masern.

Zahl des Versuchs	Datum	Harn	Verbrauchte ccm $^1/_{1000}$ n-Natriumthiosulfatlösung mit Zusatz von Osmium als Katalysator	ohne Zusatz von Osmium	Bemerkungen
1.	23. IV.	Normal	4,45	2,94	
		Masern Gr.	1,88	1,65	
2.	29. IV.	Normal	4,90	2,65	Gr. hat Blinddarmentzündg.
		Masern Gr.	3,25	2,58	
3.	25. IV.	Normal	5,04	3,15	
		Masern Md.	2,31	1,77	
4.	29. IV.	Normal	4,90	2,65	
		Masern Md.	3,61	2,48	
5.	23. IV.	Normal	—	3,24	
		Masern Ml.	—	3,01	
6.	29. IV.	Normal	4,90	2,65	
		Masern Ml.	2,78	2,11	
7.	29. IV.	Normal	4,90	2,65	Schw. hat Keuchhusten.
		Masern Schw.	3,18	2,39	

Tabelle XI. Typhus.

Zahl des Versuchs	Datum	Harn	Verbrauchte ccm $^1/_{1000}$ n-Natriumthiosulfatlösung mit Zusatz von Osmium als Katalysator	ohne Zusatz von Osmium	Bemerkungen
1.	18. IV.	Normal	—	4,67	
		Typhus Schm. G.	—	4,32	
2.	19. IV.	Normal	—	3,83	
		Typhus Schm. G.	—	3,38	
3.	21. IV.	Normal	3,54	2,63	
		Typhus Schm. G.	2,88	2,17	
4.	21. IV.	Normal	3,54	2,63	Schm. Bb. Typhusverdächtig gewesen.
		Typhus Schm. Bb.	0,56	0,00	

Tabelle XII. Phthisis pulmon.

1. Versuch	Normal	2,62
	Phthis. M.	2,04
2. Versuch	Normal	2,62
	Phthis. V.	2,50

Zuletzt haben wir noch in einer großen Anzahl Fälle den Früh- und Abendharn desselben Individuums verglichen, weil sich auf Grund anderer Studien[7]) die Vorstellung gebildet hatte, daß während der Tagesarbeit reichlich lähmende Spaltprodukte von Kenotoxincharakter gebildet werden. In der Tat ließ sich in den meisten Fällen feststellen, daß der Abendharn reicher ist an katalysatorenlähmenden Substanzen als der Frühharn.



Tabelle XIII. Früh- und Abendharn.

Zahl des Versuchs	Harn: Fr. = Frühharn, A. = Abendharn	Verbrauchte ccm $^{1}/_{1000}$ n-Natriumthiosulfatlösung mit Zusatz von Osmium als Katalysator	Verbrauchte ccm $^{1}/_{1000}$ n-Natriumthiosulfatlösung ohne Zusatz von Osmium	Bemerkungen
1.	Fr.	4,26	3,14	
	A.	3,56	2,69	
2.	Fr.	1,60	1,68	
	A.	0,83	1,38	
3.	Fr.	2,36	2,13	
	A.	1,64	1,85	
4.	Fr.	1,10	2,14	
	A.	0,82	1,89	
5.	Fr.	2,58	—	
	A.	1,81	—	
6.	Fr.	1,72	—	
	A.	1,32	—	
7.	Fr.	2,34	2,11	
	A.	2,00	1,96	
8.	Fr.	—	1,57	
	A.	—	0,60	
9.	Fr.	—	1,56	
	A.	—	1,27	
10.	Fr.	—	2,42	
	A.	—	0,23	
11.	Fr.	—	1,87	
	A.	—	1,79	
12.	Fr.	—	1,46	
	A.	—	1,37	
13.	Fr.	—	3,58	
	A.	—	2,74	
14.	Fr.	—	2,17	
	A.	—	1,88	
15.	Fr.	—	1,59	
	A.	—	1,54	
16.	Fr.	—	2,22	
	A.	—	0,71	
17.	Fr.	—	2,07	Harn nicht normal, da Versuchsperson an Angina erkrankt.
	A.	—	2,34	

Der Frühharn wurde eine halbe Stunde, nachdem die Blase zum erstenmal entleert war, gelassen, im Eisschrank aufbewahrt und mit dem Abendharn zusammen titriert.



Fortsetzung von Tabelle XIII.

Zahl des Versuchs	Harn: Fr. = Frühharn, A. = Abendharn	Verbrauchte ccm $^{1}/_{1000}$ n-Natriumthiosulfatlösung		Bemerkungen
		mit Zusatz von Osmium als Katalysator	ohne Zusatz von Osmium	
18.	Fr.	—	2,10	
	A.	—	1,88	
19.	Fr.	—	2,20	
	A.	—	2,01	
20.	Fr.	—	2,59	
	A.	—	2,50	
21.	Fr.	—	0,53	
	A.	—	0,50	
22.	Fr.	—	2,98	Frühharn ist schwach alkalisch
	A.	—	3,14	
23.	Fr.	—	4,77	Frühharn ist schwach alkalisch
	A.	—	5,18	
24.	Fr.	—	3,05	
	A.	—	3,01	
25.	Fr.	—	3,00	
	A.	—	2,91	
26.	Fr.	—	2,54	
	A.	—	2,42	
27.	Fr.	—	3,20	
	A.	—	3,08	

Zusammenfassung.

1. **Die charakteristische Beeinflussung von Katalysatoren (Hämoglobin, kolloidales Osmium) durch bisher unbekannte Spaltprodukte wird zu deren Bestimmung herangezogen.**

2. **Mit der Jodkaliumstärkemethode kann die Wirkung dieser Stoffe auf den Blutkatalysator im Körper und auf kolloidales Osmium außerhalb des Körpers bestimmt werden.**

3. **Bei verschiedenen im Tierversuch erzeugten akuten Proteotoxikosen und bei ebensolchen von Menschen, bei denen die parenterale Verdauung von Eiweiß eine Rolle spielt, wird mit der Jodkaliumstärkemethode gefunden, daß die Katalysatorentätigkeit des Hämoglobins im Vergleich zu der des normalen Hämoglobins zumeist angeregt ist.**



4. Lähmung wurde gewöhnlich bei stärkeren oder langdauernderen Affektionen beobachtet.

5. Eine verhältnismäßig starke Ausscheidung von katalysatorenlähmenden Substanzen ist bei Beginn von Infektionskrankheiten festzustellen.

Literaturverzeichnis.

1. Weichardt, W., Über Ausatemluft. Archiv f. Hygiene **65**, 252.
2. — und H. Stötter, Über verbrauchte Luft. Archiv f. Hygiene **75**, 265.
3. — und C. Kelber, Über Luftuntersuchungen. Münch. med. Wochenschr. Nr. 35. 1912.
4. — und Müller, Centralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels 1911, Nr. 9.
5. — Über neue chemische Methoden und ihre Verwertung. Sitzung d. Gesellschaft f. Morphol. u. Physiol. München, 21. Mai 1912.
6. — Untersuchungen über die Beeinflussung von Katalysatoren durch Eiweißspaltprodukte. Sitzungsber. d. physikal.-med. Sozietät Erlangen. **44**, 1912.
7. — Über Ermüdungsstoffe. Stuttgart, Ferd. Enke 1912 u. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Wassermann. Aufl. II. Bd. 2.
8. — und Schwenk, Über Beeinflussung von Katalysatoren durch Eiweißspaltprodukte. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. I. Abt. Originale **67**, 384. 1912.
9. — — Über verbrauchte Luft. Zeitschr. f. experim. Med. **1**, 282. 1913
10. Jolles und Oppenheim, Beiträge zur Kenntnis der Blutfermente. Virchows Archiv **180**. 1905.
11. Rosenthal, E., Untersuchungen über den Katalasegehalt der Leber und des Blutes bei Krebsmäusen. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 48. 1912.
12. Schittenhelm, A. und W. Weichardt, Eiweißumsatz und Überempfindlichkeit. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **10** u. **11**. 1912.



Studien zur Frage der Transplantationsfähigkeit des Epiphysenknorpels und des Gelenkknorpels.

Von

Dr. **Fr. H. von Tappeiner,** Assistenzarzt.

(Aus der chirurgischen Klinik der Universität Greifswald [Direktor: Professor Pels-Leusden].)

Mit 5 Textfiguren.

(Eingegangen am 13. Mai 1913.)

Die noch bis vor kurzer Zeit herrschende Uneinigkeit in der Frage, ob transplantierter Knochen lebend einheilt oder nicht, kann jetzt als definitiv gelöst gelten. Die zahlreichen Arbeiten, die über dieses Thema von Pathologen und Chirurgen erschienen sind, haben mit Sicherheit festgestellt, daß Knochentransplantate jeder Art, homoplastische und auch autoplastische ausnahmslos absterben und langsam der Resorption verfallen. Diese Resorption kann allerdings so langsam vor sich gehen, daß nach Wochen und selbst Monaten nach der Transplantation das Implantat auf dem Röntgenbilde oder das Präparat makroskopisch kaum eine Veränderung seiner äußeren Form und Struktur aufweist. Daß trotzdem die Knochentransplantation eine fast alltägliche Operation geworden ist, liegt daran, daß der implantierte, wenn auch abgestorbene Knochen eine ideale Leitschiene für das vom mitverpflanzten Periost oder vom Mutterboden neu zu bildende junge Knochengewebe bildet; und in günstigen Fällen kann diese Neubildung mit der Resorption gleichen Schritt halten, so daß die Festigkeit des Transplantates gewährleistet bleibt.

Anders liegen die Verhältnisse bei der Transplantation des Periosts. Autoplastisch verpflanztes Periost heilt lebend ein und seine generative Schicht behält die ihr eigentümliche Fähigkeit, jungen Knochen zu bilden, auch unter den veränderten Bedingungen bei. Vielleicht etwas weniger günstig verhält sich homoplastisch übertragenes Periost. Auch dieses bleibt am Leben und behält seine osteoplastische Eigenschaft bei, aber die Produktionsintensität der Knochenbildung ist geringer als bei der Autoplastik. Als aussichtslos sind die Versuche der Heteroplastik des Periost zu bezeichnen, wenn auch Axhausen bei seinen Übertragungen periostgedeckter Rattenknochen auf Hunde einmal beobachtet hat, daß kleine Teile des Periosts am Leben bleiben und



sogar auch Knochenbälkchen an das Transplantat angebildet wurden. Homoplastische Transplantationen von Periost aus der Leiche können unter Umständen von Erfolg sein, doch spricht sich Borst, wenigstens für den Menschen, gestützt auf seine neuesten Forschungen an den Präparaten aus der Enderlenschen Klinik, recht skeptisch aus.

Ungünstiger als das Periost verhält sich das Markgewebe. Sowohl bei der autoplastischen, noch mehr aber bei der homoplastischen Übertragung verfällt ein großer Teil der Nekrose und nur die dem ernährenden Substrat der Implantationsstelle zunächst gelegenen Markteile erhalten sich und zeigen eine Tendenz zur Proliferation. Von diesem erhalten gebliebenen Mark aus kann eine Regeneration des zugrunde gegangenen erfolgen, indem einzelne Zellen mit dem Vordringen der jungen Bindegewebssprossen in die toten Teile hineingelangen und durch lebhafte Zellteilung die nekrotischen Zellen ersetzen. Bei der Heteroplastik und bei Transplantationen aus der Leiche geht das Markgewebe zugrunde.

Was den Gelenkknorpel betrifft, so ist zunächst zu sagen, daß er sich in jeder Beziehung anders verhält als der Knochen. Nicht nur steht fest, daß sowohl bei der Autoplastik als auch bei der Homoplastik große Teile des Knorpels am Leben bleiben im Gegensatz zu dem immer dem Gewebstod anheimfallenden Knochen, sondern auch die Regeneration des zugrunde gegangenen erfolgt auf andere Weise, indem es von den erhaltenen, in Wucherung geratenen Knorpelzellen aus zu einem Einwandern von Zellen in die abgestorbenen Partien, zu einer cellulären Substitution (Axhausen) kommt. Ich komme auf diese für die Transplantation sehr günstigen Verhältnisse noch bei der Besprechung meiner eigenen Versuche zurück. Heteroplastische und ältere Leichenknorpeltransplantate gehen ausnahmslos zugrunde.

Das Verhalten des Intermediärknorpels hinsichtlich seiner Transplantationsfähigkeit ist besonders in letzter Zeit Gegenstand besonderen Studiums geworden. Daß er wenigstens teilweise am Leben bleibt und die Fähigkeit der Proliferation und des Längenwachstums behält, ist erwiesen; auch daß an den erhaltenen Teilen Ossifikation stattfindet, hat schon Helferich gezeigt. Die Ansicht der Autoren, die sich besonders mit diesem Organ beschäftigt haben (Axhausen, Borst, Enderlen, Heller) geht dahin, daß die nicht der Nekrose verfallenden Teile des Intermediärknorpels nicht genügen, um auch nur ein annähernd normales Längenwachstum zu garantieren. Nur Rehn konnte in seiner im vergangenen Jahr erschienenen Arbeit über die homoplastische Transplantation des Intermediärknorpels im Tierexperiment über erheblich günstigere Resultate berichten. In einer großen Anzahl seiner Versuche an Kaninchen blieb der Epiphysenknorpel so gut wie vollständig am Leben und die transplantierten Knochen zeigten normales Längenwachstum.



Da die Frage der Transplantationsfähigkeit des Gelenkknorpels und Intermediärknorpels nicht nur ein rein theoretisches Interesse, sondern auch große praktische Bedeutung gewonnen hat, seit die Überpflanzung halber und ganzer Gelenke von Lexer, Küttner, Enderlen und anderen mit gutem funktionellem Erfolg ausgeführt worden ist, so erschienen mir weitere experimentelle Forschungen auf diesem Gebiet angezeigt. Meine Versuche haben, um dies gleich vorweg zu nehmen, ähnliche Resultate ergeben, wie die der anderen Untersucher.

Um dauernde Wiederholungen zu vermeiden, will ich die Operationstechnik, die ich bei meinen Versuchen in stets gleicher Weise angewandt habe, im Zusammenhang vorausschicken. Während alle übrigen Versuche anderer Autoren (Rehn, Axhausen, Borst, Heller) an Ratten und Kaninchen vorgenommen wurden, habe ich Hunde gewählt, und zwar deshalb, weil mir gerade zwei entsprechende junge Würfe zur Verfügung standen, und dann vor allem, weil durch die Größe dieser Tiere auch die Dimensionen der Transplantate erheblich größer sind und so den menschlichen Verhältnissen näher kommen. Die Größe des transplantierten Stückes spielt aber bei der Einheilung eine nicht unwichtige Rolle; je größer das Transplantat, desto schwieriger gestaltet sich, besonders im Anfang, seine Ernährung, die zunächst ja ausschließlich durch die diffundierende Gewebsflüssigkeit erfolgen muß. In allen diesbezüglichen Untersuchungen wird immer betont, daß die Randpartien der Transplantate, die mit der Ernährungsflüssigkeit des Mutterbodens zuerst in Berührung treten, am besten erhalten bleiben, während die tieferen Partien am leichtesten der Nekrose verfallen. Für den Gelenkknorpel sind diese Verhältnisse in besonders überzeugender Weise von Axhausen beschrieben worden, der in seinen Versuchen stets die Zellen der oberflächlichen Schichten lebend fand, während die der tiefen immer einer von der Oberfläche nach der Tiefe zu fortschreitenden Nekrose und Auflösung verfallen. Je größer bzw. dicker also das Transplantat wird, desto geringer werden die Aussichten für die zentral gelegenen Teile, schnell genug mit ernährender Flüssigkeit versorgt zu werden; und bei den Transplantationen am Menschen handelt es sich eben in den meisten Fällen um größere Stücke.

Der eine Wurf war 18 Wochen alt, als er zur Verwendung kam, der andere 6 Wochen. Zweifellos ist, und meine Ergebnisse sprechen in demselben Sinne, daß das Alter der Tiere, von denen das Transplantat stammt, und der Tiere, in die transplantiert wird, eine große Rolle spielt. Je jünger beide sind, um so günstiger werden die Resultate. Die Verpflanzung fötaler Gewebsteile gelingt am leichtesten (Schöne). Der Gewebsaustausch zwischen jungen Tieren desselben Wurfes bietet dann noch, wie dies auch Rehn betont hat, eine große Chance durch die nahe Blutsverwandtschaft. Ob es auch noch von günstigem Einfluß

ist, wenn die Austauschtiere gleichgeschlechtlich sind, steht noch nicht ganz sicher fest.

Als Transplantat habe ich die distale Hälfte des zweiten Metatarsale stets des linken Hinterbeins gewählt. Den Mittelfußknochen habe ich deshalb genommen, weil er nur einen Epiphysenknorpel besitzt und Schädigungen seines Längenwachstums dadurch besonders bald auffällig werden mußten. Ich ging so vor, daß ich nach der üblichen Vorbereitung der Haut (Rasieren und zweimaliger Anstrich mit 5% Thymolalkohol) in Morphium-Äthernarkose, das zweite Metatarsale freilegte und unter sorgfältigster Schonung des Periost die kleinen Muskeln ablöste. Bei den ersten beiden Versuchen habe ich dann den Knochen mit einer um ihn herumgeführten feinen Drahtsäge durchschnitten. Dieses Herumführen der Drahtsäge war aber bei der Engigkeit, mit der die Mittelfußknochen beim Hund aneinanderliegen, nicht ganz einfach, und bin ich deshalb bald dazu übergegangen, den Knochen mit einem scharfen Schneidemeißel zu durchtrennen, was stets sehr leicht gelang und entschieden viel schonender für das Transplantat war. Nach Durchtrennung des Knochens wurde die Auslösung, Durchschneiden der seitlichen Gelenkbänder und der Gelenkkapsel schnell vollendet. Es ist selbstverständlich, daß jedes unnötige Berühren des Transplantates mit Instrumenten, und vor allem jede Zerrung, die zu einer Epiphysenlösung hätte führen können, peinlichst vermieden wurde.

Bei 3 Versuchen habe ich dann das so gewonnene Transplantat sofort wieder in seine Entnahmestelle replantiert, in 8 weiteren Versuchen aber mit dem ebenso gewonnenen eines anderen Hundes desselben Wurfes ausgetauscht und wechselseitig implantiert. Zur Fixation des implantierten Knochenstücks genügten stets einige Nähte der Gelenkkapsel und des subcutanen Gewebes. Besonders habe ich darauf geachtet, daß die ausgetauschten halben Mittelfußknochen genau gleiche Länge hatten, was sich durch sorgfältiges Abmessen stets erreichen ließ. Ich habe zu meinen Transplantationsversuchen den Metatarsus auch deshalb genommen, weil einerseits die Freilegung und das Herauslösen dieses Knochens keine erheblichen Schwierigkeiten macht, und andererseits weil das Transplantat in dem straffen Gefüge des Fußes nicht die Möglichkeit hat, nach irgendeiner Seite hin abzurutschen. Aus diesem Grunde kann man die so operierten Tiere auch vom ersten Tage an ohne irgendeinen fixierenden Verband herumlaufen lassen. Ich habe mich nur auf einen die dicht genähte Hautwunde abschließenden Heftpflasterverband beschränkt. Gerade den Umstand, daß man die Tiere vom ersten Tage an ihre Extremität gebrauchen lassen kann, halte ich für äußerst wertvoll. A x h a u s e n ging bei seinen Versuchen zum Studium der Transplantationsfähigkeit von Gelenkknorpel und Epiphysenknorpel so vor, daß er die Implantate nicht in ein adäquates Lager brachte, sondern in

Weichteile einpflanzte, um so zu vermeiden, daß etwa vom Lager aus gebildete Zellen zu Verwechslung mit solchen vom Transplantat aus gebildeten Veranlassung geben könnten. Zweifellos ist, um die absolute Transplantationsfähigkeit eines Gewebes festzustellen, dies der einzige ganz einwandfreie Weg. Mir kam es aber nicht darauf an, die absolute Transplantationsfähigkeit, die ja für die bei der Gelenkverpflanzung beteiligten Gewebe schon im positiven Sinne bewiesen ist, zu studieren, sondern zu sehen, wieweit diese Gewebe im Transplantat unter den denkbar günstigsten Umständen ihre Vitalität und ihre spezifische Zelltätigkeit erhalten können. Deshalb habe ich die unter allen Kautelen entnommenen halben Gelenke so schnell wie möglich in das ihrer Entnahmestelle genau entsprechende Lager gebracht und so dafür Sorge getragen, daß sie sowohl unter denselben Ernährungsbedingen als vor allem auch unter denselben funktionellen Bedingungen wie vordem standen.

Daß der Funktionsreiz für die Erhaltung des Lebens des Transplantates von größter Bedeutung ist, steht fest. Für kein Gewebe ist dies so schlagend gezeigt worden, als für den Muskel durch Jores. Es gelang Jores frei transplantierte Muskelstückchen wenigstens vorübergehend (bis zu ihrem Ersatz durch junges Muskel- und Bindegewebe) am Leben zu erhalten sogar unter Erhaltung ihrer kontraktilen Fähigkeit, und zwar nur dadurch, daß er sie mehrmals täglich der Reizung durch schwache faradische Ströme aussetzte. Nicht gereizte Kontrollstückchen verfielen immer einer schnellen Nekrose.

Beim Knochen liegen die Verhältnisse insofern anders, als seine Zellen unter allen Umständen absterben. Dagegen bewirkt der Reiz der Funktion sicher eine schnellere Regeneration des zugrunde gegangenen und unter diesem Reiz nimmt der neue Knochen oft genau die physiologische Form und Gestalt des Knochens an, der an der betreffenden Stelle von Natur aus primär vorhanden war. Wieweit die Umgestaltung und Regeneration unter diesem Ansporn gehen kann, darauf ist vielfach von verschiedenen Autoren hingewiesen worden. Besonders genau wurde diese Transformation verpflanzter Knochen an der wegen spina ventosa resezierten und durch Autoplastik ersetzten Diaphyse der Hand- und Fußknochen verfolgt. Ich brauche hier nur die Arbeiten von Timann, Schmieden und Pels-Leusden zu nennen. Allen drei Publikationen sind Radiogramme beigegeben, aus denen zu ersehen ist, daß der transplantierte Knochenspan im Laufe weniger Jahre so umgebaut wurde, daß er sich in keiner Weise mehr von einem normalen Metacarpale unterscheiden läßt. Es bildete sich auch wieder eine vollkommen normale Markhöhle aus. In einer vor kurzem erschienenen Arbeit (Bier, Beobachtungen über Knochenregeneration) berichtet Bier über einen Fall, bei dem er vor 15 Jahren wegen Myxochondrosarkom fast die ganze Humerusdiaphyse resezierte und durch einen



langen Span aus der Tibia ersetzte. Bei der nach 15 Jahren vorgenommenen Nachuntersuchung zeigte sich, daß die Tibia sich zur normalen Form regeneriert hatte und der eingepflanzte Span zu einem vollkommenen Röhrenknochen mit zentraler Markhöhle umgewandelt war.

Ich komme nun zur Mitteilung meiner eigenen Versuche. Mit Ausnahme von 2 Fällen kam das Implantat stets zu einer absolut reaktionslosen Einheilung. In einem Falle bildete sich eine kleine Fistel, aus der sich nach Ablauf von 4 Wochen ein kleiner Sequester abstieß und in einem Versuch (der Hund hatte sich einige Tage nach der Operation die Wunde aufgebissen) stieß sich das ganze Transplantat aus. Die Präparate wurden nach 1 bzw. 2, 3, 4, 5 und 6 Monaten entnommen, in Formalin gehärtet, entkalkt, längs durchschnitten, in Celluidin eingebettet und in vielen Schnitten untersucht. Gefärbt wurde mit Hämatoxylin-Eosin und nach van Gieson.

Protokolle.

I. Autoplastik. 3 Versuche.

Versuch 1. 18 Wochen alter Hund, in der angegebenen Weise operiert. Wunde verheilte primär. Einige Tage lang nach der Operation schonte das Tier die operierte Extremität; nach 6 Tagen benützte er sie ebenso wie die gesunde. An der Vereinigungsstelle entwickelte sich ein schon nach 14 Tagen deutlich palpabler Callus.

Präparatentnahme 2 Monate nach der Operation. Die beiden Knochenstücke sind knöchern verbunden. An der Vereinigungsstelle geringe Verdickung, das Periost überzieht das ganze Metatarsale in gleicher Weise. Muskeln und Gelenkkapsel sind fest mit dem Transplantat verwachsen. Eine Verkürzung, verglichen mit demselben Mittelfußknochen der anderen Seite besteht nicht. Der Gelenkknorpel zeigt vollkommen normales Verhalten. Seine Farbe ist wie die der anderen Gelenkköpfchen blaßbläulich und nirgends findet sich eine Rauhigkeit oder Arrosion seiner Oberfläche. Der plantar zwischen die beiden Sesambeinchen vorspringende Knorpelkamm ist gut ausgebildet, mit scharfem Rand. Auf dem Längsdurchschnitt sieht man, daß die Markhöhle an der Vereinigungsstelle durch einen ziemlich mächtigen Brückencallus verschlossen, im übrigen aber ganz gut erhalten ist. Die Corticalis des Transplantates steht End zu End zu der des Mutterstückes, verbunden durch eine schmale Zone neugebildeten Knochens. Die Epiphyse durchzieht das Präparat als schmales, gleichmäßig breites, scharf konturiertes Band.

Mikroskopisch findet man die Knochenhöhlen des Transplantates fast überall leer, nur an einzelnen Stellen, so besonders in der Tiefe der Compacta und an einzelnen Spongiosabälkchen der Epiphyse sieht man noch schattenhafte Kerne und tiefer gefärbte Kerntrümmer in den Knochenhöhlen. Vom Periost und Endost aus dringen allenthalben Zapfen jungen Gewebes in die alte Corticalis ein, die großenteils schon in ein Netzwerk von Bälkchen und Inseln zernagt ist. Um den alten Knochen herum hat sich überall junges Knochengewebe angebildet, mit scharf konturierten, gut gefärbten Kernen. Die Grundsubstanz des jungen Knochens zeigt vielfach noch etwas geringere Intensität der Färbung. Auch ein großer Teil der alten Spongiosabälkchen ist schon durch neuen Knochen ersetzt.

Das Periost ist etwas verdickt und besonders in seinen untersten Schichten sehr zellreich.

Vom Markgewebe hat sich nur wenig erhalten. Zugrunde gegangen ist es in der Diaphyse überall in der Nähe des Endes des Transplantates. Erhalten ist es



in einzelnen Partien, die am weitesten von der Corticalis entfernt liegen, also dem durch die offene Diaphyse einströmenden Saftstrom am nächsten liegen. Die Zellen und Kerne dieser am Leben gebliebenen Markinseln sehen morphologisch vollkommen normal aus und sind ebenso gleichmäßig gefärbt wie die des Markes im proximalen (nicht transplantierten) Teil des Metatarsale. Auch in der Epiphyse finden sich Stellen, die bei schwacher Vergrößerung wie normales Markgewebe aussehen. Bei starker Vergrößerung sieht man aber, daß die Kerne ihre scharfe Kontur verloren ha' en, teilweise wie gezackt aussehen, sich also im Stadium der Kernschrumpfung, dem Vorstadium des Kernzerfalls befinden. Neben diesem absterbenden Markgewebe finden sich in der Epiphyse auch schon Partien vollkommen nekrotischen Markes ohne deutliche Zellzeichnung, nur noch mit Kern-

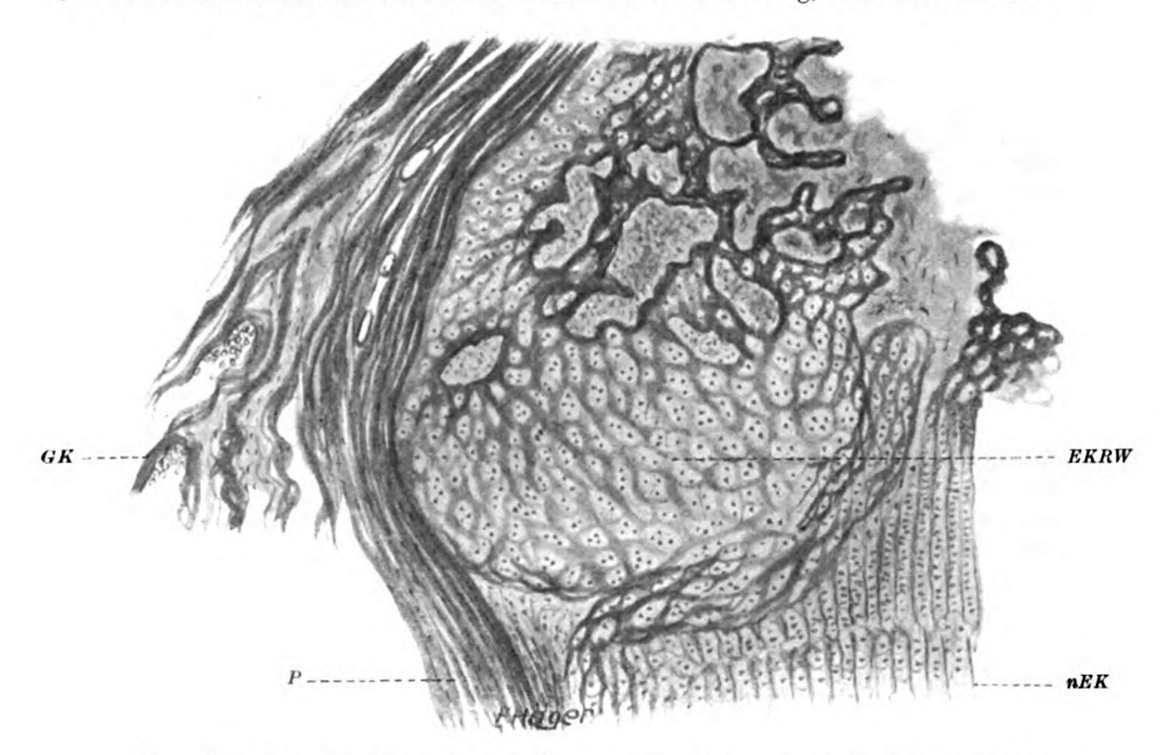


Fig. 1. Versuch 1. Die Zeichnung zeigt die unregelmäßige Epiphysenknorpelrandwucherung. *EKRW*, *nEK* ist der normale Epiphysenknorpel, *GK* der Gelenkkapselansatz, *P* das Periost. (Vergrößerung 220fach, Zeiß Oc. 2 Obj. DD.)

trümmern. An Stelle des zugrunde gegangenen Markes wuchert junges, faseriges Bindegewebe ein.

Der Gelenkknorpel zeigt überall gleichmäßig gefärbte Grundsubstanz. Alle Zeller haben gleichmäßige, runde, gut gefärbte Kerne mit deutlicher Struktur. Auch die tiefste Schicht zeigt kein abweichendes Verhalten. Die Oberfläche des Knorpels ist bis auf eine ganz kleine Stelle normal. Im Bereich derselben sind die Knorpelhöhlen leer. Der lebende Knorpel der Umgebung weist eine lebhafte Zellwucherung auf.

Am Epiphysenknorpel sind alle Zellen wohlerhalten mit gut gefärbten großen Kernen. Nirgends finden sich Zeichen von Kernschrumpfung oder Kernzerfall. Der Übergang vom ruhenden Knorpel vollzieht sich überall gleichmäßig. Nur am Rand zeigt der Epiphysenknorpel eine vom Normalen abweichende Struktur; hier findet sich eine fast in allen Versuchen wiederkehrende Zone von stärkerer,



unregelmäßiger Wucherung, wobei die Anordnung der Zellen in regelmäßige Säulen verloren geht. Es ist möglich, daß in dieser unregelmäßigen Randwucherung des Epiphysenknorpels (Fig. 1) der Ausdruck einer Reaktion zu erblicken ist auf eine während der Operation gesetzte Schädigung, besonders deshalb, weil dicht an dieser Stelle die Gelenkkapsel ansetzt und es bei ihrer Durchschneidung leicht zu einer Schädigung kommen kann.

Daß trotz der gut erhaltenen anatomischen Struktur des Epiphysenknorpels doch eine gewisse Schädigung des physiologischen Knorpelabbaues vorhanden sein muß, ist zweifellos: denn noch ziemlich weit in den von der Epiphyse her neugebildeten Knochen ziehen Stränge und liegen kleine Inseln von tiefblau gefärbtem kernlosen Knorpel, Reste der Zone der präparatorischen Verkalkung. Wahrscheinlich ist diese verzögerte Resorption der verkalkten Grundsubstanz durch den Ausfall der Tätigkeit des zugrunde gegangenen Markgewebes bedingt.

Versuch 2. 6 Wochen alte Hündin, in oben beschriebener Weise operiert. Das Transplantat ist reaktionslos eingeheilt. Wenige Tage nach der Operation lief das Tierchen schon wieder eben so munter herum wie vorher. Der periostale Callus erreichte nach 2 Monaten seine größte Stärke, um nach weiterem Verlauf einiger Wochen schon wieder kleiner zu werden.

Bei der Tötung des Tieres 4 Monate nach der Operation zeigte sich, daß das Längenwachstum des Metatarsale gegen das des gleichen der gesunden Seite etwas zurückgeblieben war. Die beiden Knochenenden sind mit einer geringen Verdickung fest miteinander verheilt. Am Gelenkknorpel ist makroskopisch irgend etwas Pathologisches nicht zu erkennen. Die Gelenkkapsel inseriert fest an normaler Stelle. Das Periost geht gleichmäßig vom proximalen Teil des Metatarsale über die Vereinigungsstelle weg auf das Transplantat über.

Auf dem längsdurchschnittenen Präparat sieht man schon makroskopisch die Epiphyse als normales, gleichmäßig konturiertes Band, das nur an einer Außenseite eine geringe Verdickung zeigt. Die Corticalisschalen stehen an der Operationsstelle genau End zu End und gehen ohne Absatz in den schmalen Verbindungscallus über. Die Markhöhle ist durch einen schmalen Brückencallus verschlossen. Die Epiphyse zeigt schöne zarte Zeichnung der Spongiosabälkchen.

Mikroskopisch finden sich im Callus kleine Inseln von großblasigem Knorpel eingeschlossen. Am Transplantat sieht man überall das Bild der Einschmelzung und Resorption des alten Knochens, die schon weit fortgeschritten ist. Die oberflächlichen Schichten der Compacta und die meisten Spongiosabälkchen in der Diaphyse sind schon durch neuen jungen Knochen ersetzt. In den Resten des alten Knochens finden sich nirgends mehr Kerntrümmer, die Knochenhöhlen erscheinen vollkommen leer. Das Periost ist in voller Tätigkeit und sehr zahlreich. Die Dicke der Corticalis ist überall ziemlich gleich stark (Resorption und Neubildung haben gleichen Schritt gehalten). In der Spongiosa der Epiphyse finden sich noch etwas mehr alte Knocheninseln als in der Diaphyse. Das Markgewebe hat sich an einzelnen Stellen gut erhalten und erscheint zellreicher als normal. Totes, kernloses Mark findet sich nirgends mehr, auch nicht in der Epiphyse; es ist überall schon durch junges Bindegewebe ersetzt. Verschiedentlich sieht man in dieses junge Bindegewebe Zellen und kleine Zellkomplexe eingestreut, die große Ähnlichkeit mit den lymphoiden Markzellen haben (beginnende Regeneration des Markes). Der Gelenkknorpel hat eine gleichmäßig gefärbte Grundsubstanz. Es findet sich auf vielen Schnitten nicht eine einzige leere Knorpelhöhle. Alle Kerne sind gut ausgebildet und zeigen auch bei stärkster Vergrößerung kein Abweichen ihres morphologischen Verhaltens.

Der Epiphysenknorpel zeigt in ganzer Ausdehnung bis auf die schon erwähnte veränderte Randstelle vollkommen normale Struktur. Er ist gleichmäßig hoch, hat überall gut ausgebildete Zellen und gut gefärbte Kerne. Nur an der einen Rand-



stelle hat er seine regelmäßige Struktur verloren und ist ganz unregelmäßig gewuchert mit lebhafter Zellteilung. 6—10 Zellen finden sich in einer Kapsel.

Daß das Längenwachstum erhalten ist, läßt sich auch mikroskopisch an dem dem Epiphysenknorpel apponierten neugebildeten Knochen erkennen. Eine gewisse Störung ist aber auch hier noch vorhanden, wenn auch geringer als im Versuch 1; denn auch hier finden sich noch nicht resorbierte Knorpelstückchen in ziemlicher Entfernung von dem Epiphysenknorpel, umschlossen von jungem Knochen.

Versuch 3. 6 Wochen alter Hund. Operation wie oben beschrieben. Reaktionslose Heilung. Bereits 18 Tage nach der Operation gebrauchte das Tier die operierte Extremität genau so wie die gesunde. Der nach 14 Tagen gut palpable Callus erreichte 2 Monate nach der Operation seine größte Stärke. Von da an bildete er sich wieder langsam zurück und 5 Monate nach der Operation war keine Verdickung mehr zu fühlen. 6 Monate nach der Operation wurde das Tier getötet. Das operierte Metatarsale war genau so lang wie das entsprechende der gesunden Seite und von diesem in nichts unterschieden. Der Gelenkknorpel zeigte an keiner Stelle irgendeine Unregelmäßigkeit, der Knorpelkamm war genau so hoch und scharfrandig wie der des anderen Mittelfußknochens. Auch auf dem Längsdurchschnitt sieht das Präparat (Fig. 2) genau so aus wie der zum Vergleich mitgeschnittene Metatarsus der gesunden Seite. Das transplantierte Stück zeigt eine schmale, regelmäßige Corticalis, die ohne Unterbrechung in die des proximalen Metatarsaleanteils übergeht. Die Markhöhle ist fast vollkommen wieder hergestellt und nur an der Vereinigungsstelle der Knochen ist sie durch eine ganz geringe Verdickung der Corticalis noch ein wenig eingeengt. Die Epiphysenlinie ist als schmales, gleichmäßig konturiertes Band noch deutlich zu erkennen.

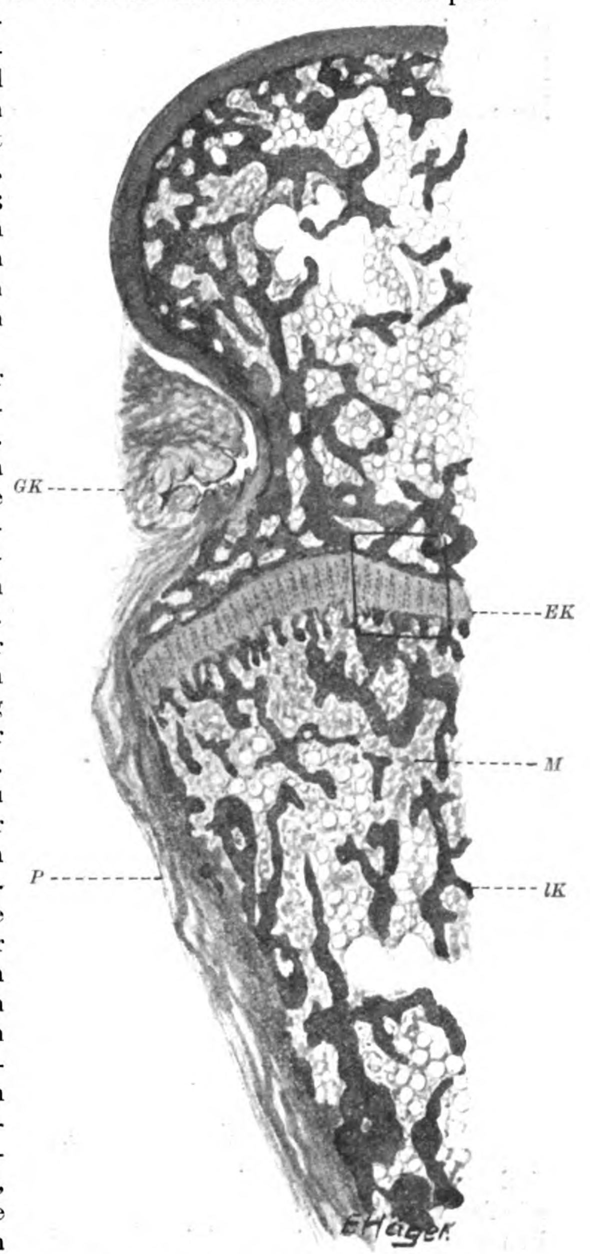


Fig. 2. Versuch 3. *EK* Epiphysenknorpel, *lK* lebender Knochen, *M* Markgewebe, *GK* Gelenkkapselansatz, *P* Periost. Die Figur zeigt die Randpartie eines Längsschnittes durch das 6 Monate alte Transplantat. An den beiden leeren Stellen ist das Markgewebe beim Schneiden des Präparates ausgefallen. (Vergrößerung 28fach, Zeiß Oc. 4 Obj. A_2.)

Bei der mikroskopischen Untersuchung finden sich nirgends mehr kernlose



Knochenhöhlen. Die Resorption des transplantierten Knochens und seine Supposition durch neuen jungen Knochen ist vollendet. Der Gelenkknorpel überzieht in einer gleichmäßig dicken Schicht die Epiphyse. Nirgends sind leere Knorpelhöhlen zu finden, auch nicht in den tiefsten Schichten. Die Kerne sind alle vollkommen gleichmäßig gefärbt und scharf gerandet. Die Grundsubstanz ist überall gleichmäßig gefärbt, nur in der tiefsten Schicht etwas intensiver tingiert.

Der Intermediärknorpel (Fig. 3) ist am Rand ebenso wie in der Mitte gleich schön ausgebildet, gleich dick und sowohl nach der Diaphyse wie Epiphyse scharf abgesetzt. Die Färbung der Grundsubstanz ist überall gleichmäßig, nur in der Mitte ein wenig heller, während die Verkalkungszone dunkler erscheint. Alle Zellen

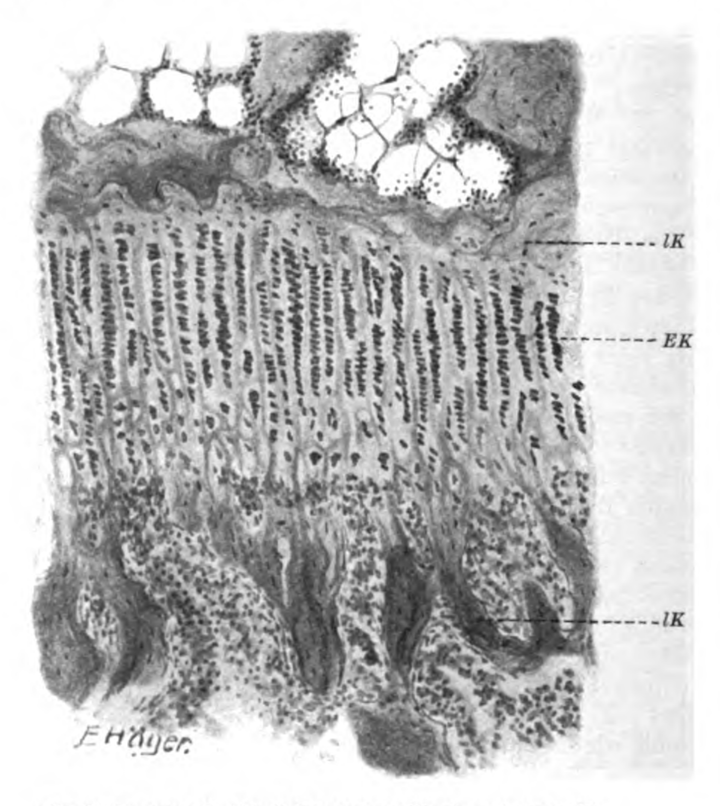


Fig. 3. Versuch 8. Die Zeichnung stellt einen Ausschnitt aus Fig. 2 bei stärkerer Vergrößerung dar. *EK* Epiphysenknorpel, *lK* lebender Knochen. (Vergrößerung 220fach, Zeiß Oc. 2 Obj. DD.)

sind gut begrenzt und mit gut gefärbten, scharf konturierten Kernen versehen. Die Anordnung der Schichten entspricht ganz dem Normalen. Die Säulenbildung ist regelmäßig und die der Epiphyse angelagerte Schicht neugebildeten Knochens hat regelmäßige Struktur, und schmale, gut gefärbte Kerne. Das Markgewebe ist überall gut ausgebildet und unterscheidet sich vom normalen nur an einzelnen Stellen durch eine geringe Vermehrung seines retikulären Bindegewebes. Die Innenseite der Corticalis ist durch deutlich sichtbares Endost ausgekleidet, dessen Zellen eine lebhafte knochenresorbierende Tätigkeit entfalten. An vielen Stellen sieht man von hier aus kleine Zapfen, an denen oft Reihen von großen, mehrkernigen Zellen auffallen, in die Compacta eindringen, aus der sie kleine Knocheninseln ausnagen. Verschiedentlich sieht man derartige isolierte kleine Knochenstückchen mitten im Mark abgerückt von der Corticalis liegen.

Fassen wir die Ergebnisse dieser 3 Versuche zusammen. Die Zellen des Knochengewebes im Transplantat gehen stets, wie auch nicht anders zu erwarten, zugrunde; die Grundsubstanz wird resorbiert. Zugleich mit der Resorption findet ein Neubau von Knochengewebe statt und beide Vorgänge halten sich ungefähr das Gleichgewicht, so daß die Festigkeit des Knochens immer erhalten bleibt. Das Periost bleibt immer am Leben mit Erhaltung seiner spezifischen Fähigkeit der Knochenresorption und Apposition. Vom Markgewebe geht der größte Teil zugrunde. Nur von den Partien, die unmittelbar mit dem ernährenden Gewebe des Transplantatempfängers in Verbindung treten, können kleine Teile ihre Vitalität erhalten. Das übrige nekrotische Mark wird durch einsprossendes junges Bindegewebe ersetzt und zwar spielen sich die Vorgänge zeitlich so ab, daß das Mark in der Epiphyse am längsten liegen bleibt und dorthin dringt auch am spätesten das junge Bindegewebe ein. Die Regeneration des Markgewebes erfolgt von den erhaltenen Markinseln der Diaphyse aus dadurch, daß mit dem Bindegewebe Markzellen ins Innere des Knochens hineingebracht werden und sich dann dort wieder vermehren. Am Gelenkknorpel konnte irgendeine Veränderung nicht wahrgenommen werden. Alle seine Zellen haben, mit Ausnahme der einen kleinen oberflächlichen Nekrose im Versuch 1, ihre Vitalität vollkommen erhalten. Auch der Intermediärknorpel ist am Leben geblieben und hat nichts von seiner Wachstumsfähigkeit eingebüßt. Als einzige Abweichung vom Normalen fand sich die in Versuch 1 und 2 beschriebene und in Fig. 1 gezeichnete unregelmäßige Epiphysenknorpelrandwucherung; das Längenwachstum hat aber dadurch keine wesentliche Beschränkung erfahren. Nur in der Physiologie des Längenwachstums ist insofern eine kleine Störung eingetreten, als die Resorption des Knorpels der präparatorischen Verkalkungszone verzögert ist, wie es in Versuch 1 und 2 geschildert ist.

II. Homoioplastik. 8 Versuche.

Versuch 4. 6 Wochen alte Hündin. Das Tier wurde in der angegebenen Weise operiert. Das Transplantat stammt von dem Hund des Versuchs 5. Es erfolgte primäre Einheilung. 10 Tage nach der Operation wurde die operierte Extremität wieder genau so angesetzt wie die gesunde. Nach 1 Monat wurde das Tier getötet. Das operierte Metatarsale ist gegen das gleiche der anderen Extremität etwas verkürzt. Die periostale Callusbildung an der Vereinigungsstelle ist ziemlich gering. Die Knochenstücke sind in guter Stellung, noch etwas federnd verheilt. Das Periost überzieht in glatter Lage die Vereinigungsstelle. Muskeln und Gelenkkapsel sind fest mit dem Transplantat verwachsen. Die bei den anderen Mittelfußknochen sehr deutliche Verdickung der Epiphysenknorpelstelle ist am Transplantat entschieden etwas geringer. Der Gelenkknorpel hat normale Farbe und Aussehen, seine Oberfläche ist vollkommen glatt und spiegelnd. Irgendwelche Anzeichen einer oberflächlichen Nekrose finden sich nicht. Der zwischen die Sesambeinchen plantarwärts gestellte Knorpelkamm ist hoch und sein Rand ebenso scharf wie normal. Auf dem längsdurchschnittenen Präparat ist zu erkennen,

daß die beiden Knochenenden durch eine nur niedrige Schicht jungen Knochens verbunden sind. Der periostale Callus ist im Vergleich zu dem vom Endost und Mark gebildeten sehr spärlich. Die ganze Markhöhle ist von einem Netzwerk feinerer und gröberer Knochenbälkchen ausgefüllt, das an der Vereinigungsstelle der Knochenenden besonders mächtig entwickelt ist. Die Epiphysenlinie ist gut zu erkennen und schon makroskopisch läßt sich sehen, daß die Ränder eine leichte Verdickung aufweisen. Auf der einen Seite durchzieht die Epiphyse ein feiner Riß, der bei der Präparation entstanden ist, denn man sieht auf den mikroskopischen Schnitten die Zellen am Rande des Risses gut erhalten mit gleichmäßigen, scharf geränderten und gut gefärbten Kernen. Die Epiphyse sieht normal aus; der größte Teil ist noch knorpelig nur etwa das gegen das Intermediärknorpel gelegene Drittel besitzt schon Spongiosa.

Mikroskopisch findet sich an der Corticalis und Spongiosa des Transplantates überall das typische Bild des Knochenersatzes. Bei diesem erst 4 Wochen alten Präparat ist noch der größte Teil des alten Knochens vorhanden; an vielen Stellen sieht man in den Knochenhöhlen noch geschrumpfte Kerne und Kerntrümmer. Der Epiphysenknorpel ist im allgemeinen gut erhalten. An dessen Rändern findet sich eine schon makroskopisch sichtbare Verdickung, wieder bedingt durch eine starke, unregelmäßige Wucherung des Knorpels. Einwärts von diesen Partien ist der Knorpel normal. Seine Schichtung regelmäßig, die Zellen gut gebildet mit gleichmäßig gefärbten, scharf konturierten großen Kernen. In der Mitte dagegen finden sich Stellen, in denen allerdings die Anordnung der Zellen noch eine ziemlich regelmäßige ist. Die Kerne sind hier aber vielfach geschrumpft und sehr intensiv gefärbt. Man erkennt deutlich, daß hier fast alle Zellen abgestorben sind. An diesen Stellen ist auch keine Anlagerung von neuem jungen Knochen erfolgt; wogegen an den seitlichen Teilen des Intermediärknorpels die Neubildung von Knochen keine Störung erlitten hat. Der Gelenkknorpel zeigt überall gleichmäßige Färbung der Grundsubstanz. Alle Zellen haben scharf gerandete, runde Kerne; nur in der tiefsten Schicht sind sie, bei starker Vergrößerung betrachtet, etwas verändert; ihre Kontur ist nicht mehr gleichmäßig, sondern wie ausgezackt. In einzelnen Knorpelhöhlen sind die geschrumpften Kerne schon zerfallen und man findet nur noch tief gefärbte Kerntrümmer. In dem an diese tiefste Schicht abgestorbenen Knorpels angrenzenden lebenden Knorpel ist eine auffallende Zellwucherung noch nicht vorhanden. Das Markgewebe sieht bei schwacher Vergrößerung betrachtet an vielen Stellen normal aus. Bei stärkerer Vergrößerung aber sieht man, daß in der Epiphyse nirgends mehr gut erhaltene Zellen und Kerne des Markes vorhanden sind, und in der Diaphyse auch nur in den dem Ende des Transplantates zunächst gelegenen Schichten. Das ganze übrige Mark ist nekrotisch und in der Diaphyse befinden sich die Kerne bereits im Stadium des Zerfalls, während in der Epiphyse noch das Stadium der Kernschrumpfung vorherrscht. Von der Vereinigungsstelle der Knochenenden aus zieht feinfaseriges Bindegewebe in die Markhöhle des Transplantates hinein.

Versuch 5. 6 Wochen alte Hündin, operiert wie angegeben. Das Transplantat stammt von der Hündin des Versuchs 4. In diesem Falle wurde keine vollkommen aseptische Einheilung erzielt. Es bestand längere Zeit im proximalen Wundwinkel eine kleine Fistel, aus der sich 4 Wochen nach der Operation spontan ein kleines Knochenstück ausstieß. Danach kam es schnell zur Heilung der Fistel. Daß diese Sequestrierung eines Teils des Transplantates nicht ohne Einfluß auf alle Teile des Transplantates geblieben sein konnte, ist klar. Dieser Versuch ist infolgedessen für die Beurteilung der Transplantationsfähigkeit des Epiphysen- und Gelenkknorpels nicht zu verwenden und seine Beschreibung erfolgt nur deshalb, weil sich bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte, daß trotz dieser einige Zeit dauernden Eiterung und trotz der Sequestrierung eines kleinen Knochen-

stückes des Transplantates der größte Teil doch zur Einheilung gekommen ist, und daß Periost und Knorpel sogar ihre Lebensfähigkeit bewahrt haben.

Die Entnahme des Präparates erfolgte nach 2 Monaten. Makroskopisch fällt zunächst die bedeutende Verkürzung des Metatarsale auf, die verglichen mit demselben Mittelfußknochen der anderen Seite etwa $^1/_2$ cm beträgt. Dementsprechend war auch die Zehe etwas zurück und zugleich in leichte Dorsalflexion gezogen. Das Transplantat ist knöchern mit dem proximalen Metacarpale verheilt. Die Weichteile und die Gelenkkapsel sind fest mit dem Periost verwachsen. Besonders die Stelle der Knochennarbe und der distal anschließende Teil des Transplantats sind fest in Narbenmassen eingebettet. Der Gelenkkopf ist deutlich kleiner als der entsprechende der anderen Seite; auch der Knorpelkamm ist viel niedriger und stumpfer.

Auf dem Längsdurchschnitt ist vom Epiphysenknorpel nichts mehr zu erkennen. Die Markhöhle ist vollkommen von ziemlich derbem Gewebe ausgefüllt, das sich in die Epiphyse fortsetzt, an der Vereinigungsstelle der Knochenenden selbst ist sie durch Callus abgeschlossen. Die Stelle, wo sich der Sequester abgestoßen hat, ist nicht zu erkennen.

Mikroskopisch finden sich in dem noch vorhandenen alten Knochen des Transplantates nur leere Knochenhöhlen. Allenthalben ist aber an die kernlosen Knochenbälkchen junger Knochen angebildet. Von dem Epiphysenknorpel ist mit Ausnahme eines ganz kleinen Randbezirkes nichts mehr zu sehen und auch hier zeigt die Knorpelgrundsubstanz fast überall nur leere Höhlen. Nur ganz vereinzelt haben sich noch Zellen mit guten Kernen erhalten. Eine besondere Wucherung dieser erhaltenen Teile besteht nicht. Der Gelenkknorpel hat eine etwas geringere Dicke als normal. Die oberflächlichen Schichten sehen aber gut aus und die Zellen und Kerne lassen auch bei starker Vergrößerung irgend etwas pathologisches hinsichtlich ihrer Form und Funktion nicht erkennen. Auch ein Teil der tiefen Partien verhält sich ebenso. In diese eingestreut finden sich aber viele Inseln toten Knorpels, teils noch mit tief tingierten Kerntrümmern, teils schon ohne jede Kernfärbung. Die Zellen des umgebenden lebenden Knorpels sind in mäßiger Wucherung begriffen. Die ganze Markhöhle ist von einem dichten faserigen Bindegewebe ausgefüllt, das auch die Stelle des zugrunde gegangenen Epiphysenknorpels einnimmt und auch zwischen die Spongiosabälkchen der Epiphyse hineingewuchert ist. Von Markgewebe ist in diesem Versuche im Transplantat nichts mehr zu erkennen.

Versuch 6. 6 Wochen alter Hund, operiert in der geschilderten Weise. Das Transplantat stammt von dem Hund des Versuches 7. Der Einheilungsverlauf war vollkommen reaktionslos. Einige Tage lang nach der Operation schonte das Tier sein Bein, konnte es aber bald wieder wie vordem gebrauchen. Das Präparat wurde nach 3 Monaten entnommen. Die Länge des operierten Metatarsale ist nicht erheblich geringer als die des gleichen der anderen Seite. Die Verkürzung beträgt ungefähr 2 mm. Das Transplantat ist fest knöchern eingeheilt; an der Vereinigungsstelle besteht noch eine leichte spindelförmige Verdickung. Der Gelenkkopf zeigt keine auffällige Verschiedenheit gegen die anderen, nur der Knorpelkamm ist nicht ganz so hoch und scharf ausgebildet. Die Oberfläche des Gelenkknorpels sieht vollkommen normal aus, hat ihre gewöhnliche blaßbläuliche Farbe. Druckstellen, Schleiffurchen oder sonstige Unregelmäßigkeiten sind nicht zu bemerken. Auf dem Längsdurchschnitt sieht man, daß das Transplantat einen etwas geringeren Dickendurchmesser hatte als der Metatarsalestumpf. Die Enden stehen aber gut gegeneinander und sind durch zwischen sie gewucherten Callus verbunden. Die Markhöhle ist an dieser Stelle durch einen Brückencallus verschlossen, hat sich im übrigen aber im Transplantat gut erhalten. Die Epiphysenlinie ist als normales, gleichmäßig gezeichnetes Band gut zu erkennen. Die Dicke des Gelenk-



knorpels ist ebenso groß wie die der anderen Metacarpalepiphysen. Abgesehen von der geringen Verdickung an der Vereinigungsstelle der Knochenenden und der an dieser Stelle bestehenden Obliteration der Markhöhle unterscheidet sich makroskopisch das Präparat in nichts von einem normalen Metacarpale.

Mikroskopisch findet man das Periost des Transplantates etwas verdickt. Der alte Knochen ist, wo noch vorhanden, überall kernlos. Sehr viel ist nicht mehr von ihm vorhanden. In dem neugebildeten Spongiosabälkchen sieht man nur hin und wieder noch ein kleines, totes Knochenstück eingeschlossen, etwas mehr noch in der Epiphyse. Alles übrige ist resorbiert und durch jungen Knochen ersetzt. In der Corticalis dagegen ist die Umbildung des Knochens noch nicht soweit fortgeschritten; hier ist ungefähr noch ebensoviel alter wie neuer Knochen vorhanden.

Der Epiphysenknorpel zeigt im allgemeinen normalen Bau. An den Rändern findet sich wieder eine in diesem Fall sogar ziemlich mächtige Knorpelrandwucherung, die die Dicke des normalen Epiphysenknorpels ums dreifache übertrifft. Der Bau des an den weiter zentralwärts wieder normal werdenden Intermediärknorpel angrenzenden Knorpels läßt noch etwas die Säulenform erkennen, nur daß die Säulen nicht geordnet stehen, sondern vielfach miteinander verschmelzen. Gegen den Rand zu wird die Anordnung dann immer unregelmäßiger, und ganz am Rand ist sie vollkommen regellos. Die Knorpelzellen sind in lebhafter Wucherung begriffen und stellenweise sind die einzelnen Zellkomplexe nur durch feinste Grundsubstanzbälkchen getrennt.

Abgesehen von dieser Randwucherung ist am Intermediärknorpel nichts Abnormes zu erkennen. Die Anordnung der Schichten ist ganz normal, diese selbst gleichmäßig dick. Die Säulen stehen regelmäßig. Alle Zellen sind gut ausgebildet, scharf voneinander getrennt, alle Kerne gleichmäßig und gut gefärbt mit scharfen Konturen. Überall ist diaphysenwärts an den Knorpel eine Schicht jungen Knochens angelegt.

Das Markgewebe ist am schlechtesten weggekommen. In der Diaphyse finden sich nur ganz vereinzelte Reste von normalem Mark, in der Epiphyse nicht. Alles ist durch Fasermark ersetzt, in dem aber namentlich in der Diaphyse stellenweise einzelne lymphoide Markzellen eingelagert sind.

Der Gelenkknorpel zeigt auch in seinen tiefsten Schichten überall scharf gerandete Zellkerne mit normaler, gleichmäßig tiefer Färbung. Die Oberfläche ist vollkommen glatt und gleichmäßig, nirgends sieht man eine Veränderung oder Anzeichen von Auffaserung der Grundsubstanz.

Versuch 7. 6 Wochen alter Hund. Operation wie angegeben. Das Austauschtransplantat stammt von dem Hund des Versuches 6. Aseptische Einheilung. Nach 4 Monaten wird das Tier getötet und das Präparat entnommen. Der Durchmesser des transplantierten Knochens war etwas größer als der des Empfängers. Der Übergang von diesem auf das Transplantat, das fest knöchern mit ihm verbunden ist, vollzieht sich ganz allmählich. Die Länge der operierten Metacarpale beträgt 3 mm weniger als die des gleichen auf der anderen Seite. Sonst ist makroskopisch an diesem Mittelfußknochen nichts Pathologisches zu erkennen. Der Gelenkknorpel hat normale Farbe, zeigt nirgends irgendwelche Unregelmäßigkeiten. Gelenkkapsel und Muskeln setzen fest an dem Transplantat an. Auf dem Längsdurchschnitt fällt zunächst der Verschluß der Markhöhle an der Vereinigungsstelle der Knochen auf. Sonst besteht eine regelrechte zentrale Markhöhle. Die Corticalis ist gleichmäßig dick und nur am Übergang in den Verbindungscallus etwas stärker. Das Markgewebe sieht im Transplantat nicht so rot und zart aus wie in dem proximalen Abschnitt des Metatarsale, sondern gelblicher und derber. Der Gelenkknorpel ist ebenso dick und auch in den tieferen Schichten genau so gefärbt wie in den anderen Epiphysen. Der Epiphysenknorpel zeigt



am Rande geringe Verdickung und in seinen zentralen Teilen mehrfache Unterbrechung.

Mikroskopisch finden sich in der Corticalis noch reichliche Reste kernlosen alten Knochens; ebenso in den Spongiosabälkchen der Epiphyse, während die Spongiosa der Diaphyse schon vollständig aus jungem neugebildeten Knochengewebe besteht. Der Gelenkknorpel ist regelmäßig gebaut, zeigt nirgends leere Knorpelhöhlen. Alle Kerne sind scharf gerandet und gleichmäßig tief gefärbt. Auch an der Grundsubstanz läßt sich ein vom Normalen abweichendes Verhalten nicht konstatieren. Der Epiphysenknorpel hat sich in seinen Randpartien ziemlich gut erhalten. Die Anordnung der Schichten und die Gliederung der Zellen entspricht der Regel. Nur die Verkalkungszone ist nach der Diaphyse zu nicht so glatt abgesetzt, sondern reicht mit lang ausgezogenen, kernlosen Fortsätzen noch ziemlich weit zwischen die neugebildeten Knochenlagen hinein. Ganz am Rand findet sich wieder eine mäßige, unregelmäßige Zellwucherung. In seinen zentralen Teilen ist der Intermediärknorpel durch zwischen ihn hineingewuchertes Bindegewebe in einzelne Inseln zerlegt. Diese Inseln zeigen keinen regelmäßigen Bau mehr und in ihrer Umgebung findet sich auch kein junges Knochengewebe. Das zwischen ihnen liegende Bindegewebe zieht von der Diaphyse her in die Epiphyse. Es bildet den Ersatz des zugrunde gegangenen Markgewebes. Von normalem Mark sind nur an einzelnen Stellen zwischen den jungen Spongiosabälkchen der Diaphyse größere Anhäufungen. Dagegen finden sich verschiedentlich Riesenzellen und lymphoide Markzellen verstreut in der Umgebung dieser Inseln im Bindegewebe.

Versuch 8. 18 Wochen alter Hund, operiert in der beschriebenen Weise. Das Austauschtransplantat stammt von Hund 9. Die Wundheilung verlief vollkommen aseptisch. 14 Tage nach der Operation lief der Hund genau so gut wie vordem. Präparatentnahme nach 2 Monaten. Das transplantierte Stück ist halb plantar abgewichen, so daß die Knochenenden nicht ganz genau End zu End stehen. Durch stark entwickelten Callus sind sie aber fest miteinander verbunden. Der Gelenkknorpel hat normale bläuliche Farbe und läßt auch bei Lupenbetrachtung keinerlei Veränderung seiner Oberfläche erkennen. Die Gelenkkapsel setzt überall am Rand des Knorpels an, nur auf der plantaren Seite hat sich an einer Stelle ein bindegewebiger Strang auf den Gelenkknorpel vorgeschoben und ist mit ihm verwachsen. Muskeln und Weichteile sind fest mit dem Transplantat verbunden. Das Längenwachstum ist entschieden geschädigt; denn die Länge des Metatarsale verglichen mit der des gleichen Mittelfußknochens der anderen Extremität ist ungefähr $^1/_3$ cm geringer. Von dem Epiphysenknorpel ist sowohl bei der Aufsicht als auch auf dem längsdurchschnittenen Präparat nichts mehr zu erkennen, während er bei den anderen Mittelfußknochen noch sehr deutlich ist.

Mikroskopisch finden sich in dem transplantierten Knochen nur leere Knochenhöhlen. Der Ersatz des alten Knochens durch neuen ist in vollem Gang und an der Spongiosa der Diaphyse schon sehr weit fortgeschritten, während in der Compacta und in der Epiphyse noch viel alter Knochen vorhanden ist.

Das Markgewebe hat sich an einzelnen Stellen in der Diaphyse erhalten. Der größte Teil aber ist bereits durch Bindegewebe ersetzt, in dem sich in den der Vereinigungsstelle zunächst liegenden Partien vereinzelt lymphoide Markzellen und reichlich Lymphocyten finden. In der Epiphyse ist kein normales Mark mehr zu sehen, auch nur ganz vereinzelt noch nekrotische Teile. Auch hier ist der Ersatz durch Fasermark von der Diaphyse her fast vollendet. In der Epiphyse ist auch ein Teil der Spongiosabälkchen, und zwar die am meisten proximal gelegenen, resorbiert worden, ohne daß es währenddem zur Anbildung einer genügenden Menge jungen Knochens gekommen ist. Der dadurch freigewordene Raum ist durch Bindegewebe ausgefüllt.



Der Gelenkknorpel ist im allgemeinen gut erhalten und zeigt fast überall in ganzer Dicke die Grundsubstanz gleichmäßig gefärbt; nur die unterste Schicht ist heller gefärbt und hier sind in den Knorpelhöhlen auch noch Kernschatten zu sehen, teils sind sie vollkommen leer. Die Zellen des an diese abgestorbene Schicht angrenzenden Knorpels sind in lebhafter Wucherung und vielfach kann man erkennen, wie die lebenden Zellen in den toten Knorpel einwandern. In der Fig. 4 ist eine derartige Stelle gezeichnet. Das Bild zeigt sehr schön die von Axhausen mit Zweischichtung des Knorpels bezeichnete Veränderung. An einer plantar gelegenen, oben schon erwähnten Stelle ist der Knorpel muldenförmig eingesunken und die Mulde ist ausgefüllt mit einem zellreichen, faserigen Bindegewebe. Die unter diesem Gewebe liegende Knorpelschicht ist nekrotisch, ihre Knorpelhöhlen sind leer. Von der Epiphyse her drängt das gleiche, zellreiche Gewebe gegen diesen toten Knorpelbezirk an und hat ihn an einer Stelle schon fast vollständig durchsetzt. Der an diesen in unmittelbarer Nähe des Ansatzes der Gelenkkapsel gelegenen toten Knorpel angrenzende lebende zeigt keine besondere Vermehrung seiner Zellen. An einer zweiten, kleineren, dorsal gelegenen Stelle ist der Kapselansatz etwas auf den Knorpel übergegangen und fest mit ihm verwachsen. Man sieht hier in der oberflächlichen Knorpelschicht nekrotische Herde, in die von dem aufgelagerten Bindegewebe her Zapfen hineinwachsen. Auch in der Umgebung dieser nekrotischen Herde ist die Wucherung der lebenden Knorpelzellen keine sehr lebhafte. Die Grundsubstanz erscheint bei starker Vergrößerung an der Grenze gegen das Bindegewebe aufgefasert.

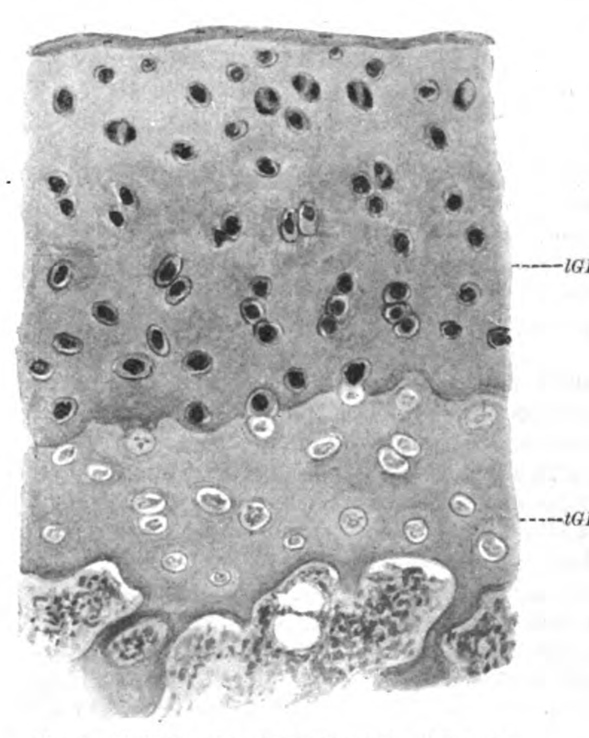


Fig. 4. *lGK* lebender Gelenkknorpel, *tGK* toter Gelenkknorpel. Man sieht an zwei Stellen das Einwandern von lebenden Zellen in die leeren Knorpelhöhlen des abgestorbenen Gelenkknorpels. „Celluläre Substitution." (Vergrößerung 390 fach, Zeiß Oc. 4 Obj. DD.)

Vom Epiphysenknorpel sind nur noch einige verstreut liegende, etwas gewucherte Knorpelinseln ohne regelmäßige Struktur vorhanden. Nur an einer kleinen, ziemlich zentral gelegenen Stelle findet sich noch eine Andeutung der früheren Säulenform. Der größte Teil des Intermediärknorpels bildet eine nekrotische, kernlose Masse, durch junges Bindegewebe, das von allen Seiten in sie eindringt, schon in viele kleine Partien zerteilt. Stellenweise ist der tote Knorpel schon völlig resorbiert. Am Rand findet sich wieder eine etwas größere Anhäufung von unregelmäßig gewucherten lebenden Knorpelzellen, aber auch diese Randwucherung ist in diesem Versuch eine geringe.

Versuch 9. 18 Wochen alter Hund, operiert wie angegeben. Das Transplantat stammt von Hund 8. Der Heilungsverlauf war vollkommen aseptisch. Bald nach der Operation konnte das Tier sein Bein wieder gut gebrauchen. Bis zur 7. Woche

blieb der sich entwickelnde periostale Callus in stetem Wachstum. Von da ab wurde er wieder kleiner und war bei der Präparatentnahme 4 Monate nach der Operation kaum noch zu fühlen.

Die Knochenenden sind knöchern aneinander geheilt. Schon makroskopisch sieht man auf dem Längsdurchschnitt, daß die Diaphyse des Transplantates fast vollständig ausgefüllt ist. Die beiden Knochenenden sind durch eine beträchtliche, namentlich vom Mark und vom Endost ausgehende Callusmasse verbunden. Mikroskopisch finden sich im Callus noch kleine Reste von Knorpelgewebe. Die Oberfläche des Gelenkknorpels sieht normal aus, Farbe blaßbläulich. Oberfläche glatt und glänzend, der Knorpelkamm ist etwas niedriger und abgerundeter als gewöhnlich. Die Verkürzung des Metatarsale beträgt ungefähr 5 mm.

Mikroskopisch ist zu erkennen, daß ein großer Teil der alten Spongiosa und auch der Compacta resorbiert und durch sehr ausgiebige Bildung von jungem Knochengewebe ersetzt ist. Im alten Knochen sieht man nur leere Knochenhöhlen. Die ganze Diaphyse des Transplantates ist durch zahlreiche junge Knochenbälkchen ausgefüllt. Eine zusammenhängende Markhöhle ist nicht vorhanden.

Normales Markgewebe liegt stellenweise in einer schmalen Schicht nahe dem proximalen Ende des Transplantates. Die Substitution des zugrunde gegangenen Markgewebes ist in der Diaphyse vollendet. In der Epiphyse dagegen erst in den dem Intermediärknorpel nahe gelegenen Teilen und am Rande in der Nähe des Ansatzes der Gelenkkapsel. Im Inneren des Epiphysenköpfchens dagegen finden sich noch vereinzelte Partien kernlosen toten Markes. Das Stadium der Kernschrumpfung ist auch in diesen Teilen nirgends mehr zu erkennen. Der Gelenkknorpel sieht fast vollkommen normal aus. Nur die Schicht, die zu unterst liegt, ist tot. Hier sieht man nur leere Knorpelhöhlen. Der tote Abschnitt des Knorpels ist schon bei schwacher Vergrößerung daran zu erkennen, daß seine Grundsubstanz weniger intensiv gefärbt ist als die des lebenden Knorpels, die besonders da am stärksten ist, wo sie an den toten Knorpel angrenzt. Der Ersatz des toten Knorpels geschieht in diesem Falle von 2 Seiten, sowohl vom lebenden Knorpel her durch direkte celluläre Substitution (Axhausen), als auch durch vaskuläre Resorption. Denn das in der Epiphyse schon reichlich vertretene junge Bindegewebe sieht man an verschiedenen Stellen mit stark capillarisierten Sprossen in den toten Knorpel hineinwuchern. Die an den toten Knorpel angrenzende lebende Knorpelschicht ist sehr zellreich. Man sieht an manchen Stellen 5—6—8 dicht beieinander liegende Zellen in einer weiten Kapsel. Der Grundsubstanzanteil tritt gegen die Menge der Zellen fast in den Hintergrund. Hier und da kann man deutlich erkennen, wie die wachsenden Knorpelzellen gegen den toten Knorpel vordringen, wie in die leeren Knorpelhöhlen lebende Zellen einwandern.

Der Intermediärknorpel ist nur an den Rändern lebend erhalten; aber auch hier hat er nicht mehr seine normale Struktur, sondern an einzelnen Stellen ist er dicker, an anderen erheblich dünner, und die einzelnen erhaltenen Knorpelinseln liegen auch in verschieden hohem Niveau (Fig. 5). Die Kerne dieser erhaltenen Partien sind gut gefärbt und scharf konturiert. Die Anordnung der Zellen zu Säulen ist regelmäßig, nur die Zone der präparatorischen Verkalkung ist etwas verbreitert. Man erkennt gut, daß an diesen erhaltenen Epiphysenknorpelteilen die Knochenapposition nicht vollkommen aufgehoben ist, stark geschädigt ist sie aber, denn die Schicht des von hier aus gebildeten neuen Knochens ist nur gering, und in ihm eingeschlossen liegen noch größere und kleinere verkalkte, kernlose Knorpelstückchen. Ganz am Rand ist der Knorpel in lebhafte Wucherung geraten (ein Teil dieser Wucherung ist in der Figur noch zu sehen), mit starker Zellwucherung und großen, weiten Knorpelhöhlen. Die einzelnen Zellen sind ebenfalls größer als sonst und häufig finden sich Mitosen.

Versuch 10. 18 Wochen alte Hündin. Das Transplantat stammt von Hund 11.



Am 5. Tag nach der Operation riß sich das Tier den Verband ab und biß sich die Naht auf, wobei das Transplantat verloren ging. Die Wunde heilte dann per granulationem. Die Funktion der Extremität war durch das fehlende Mittelfußstück nicht beeinträchtigt.

Versuch 11. 18 Wochen alte Hündin. Dieses Tier hat das Transplantat von der Hündin des Versuchs 10 bekommen. Aseptische Einheilung. Längere Zeit nach der Operation bestand an der Vereinigungsstelle der Knochen eine deutlich

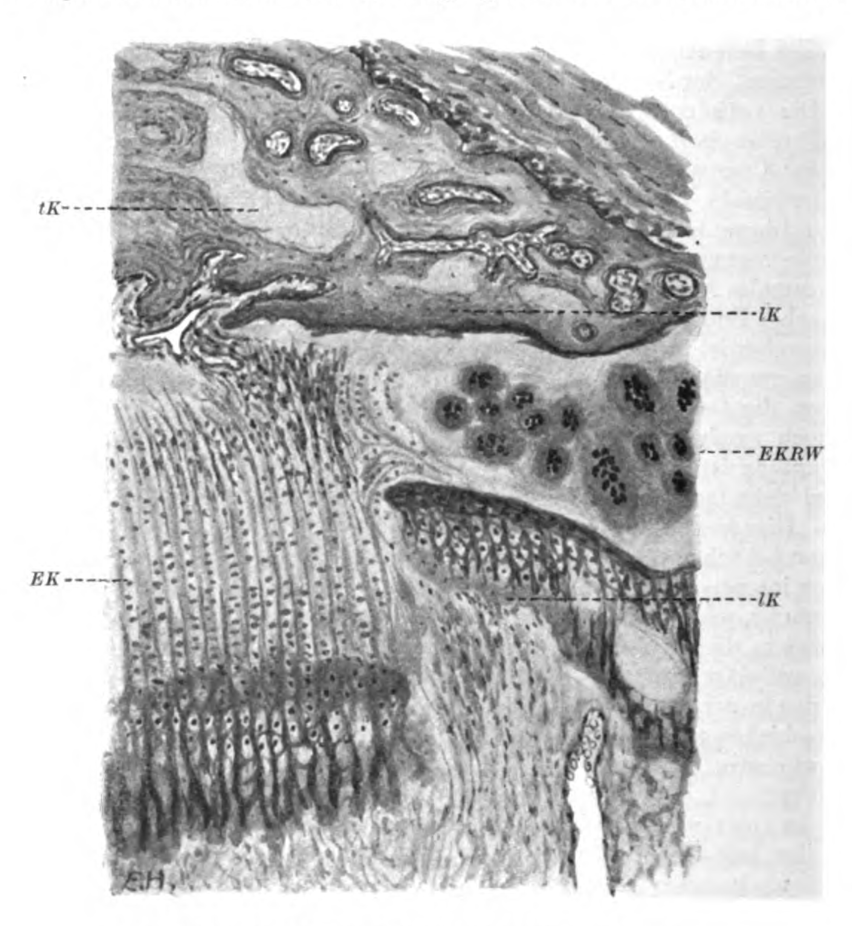


Fig. 5. *tK* toter Knochen, *lK* lebender junger Knochen, *EKRW* Epiphysenknorpelrandwucherung, *EK* Epiphysenknorpel. Man erkennt deutlich die Unterbrechung des Intermediärknorpels und den Unterschied in der Höhe. (Vergrößerung 220fach, Zeiß Oc. 2 Obj. DD.)

fühlbare Verdickung durch Callus, die später wieder geringer wurde. Die 2. Zehe hat sich mit dem Wachstum des Tieres immer mehr zwischen die beiden benachbarten zurückgezogen, oder vielmehr die beiden benachbarten Zehen sind an ihr mit der Verlängerung der betreffenden Mittelfußknochen vorbeigewachsen, während ihr Metatarsale auf seiner bis zum Tageder Operation erreichten Länge stehen geblieben ist.

Präparatentnahme nach 5 Monaten. Die Verkürzung des operierten Mittelfußknochens beträgt 11 mm. Das Dickenwachstum hat nicht gelitten; der operierte Knochen ist eher etwas massiger. Die Knochenenden stehen genau End zu End und sind fest verwachsen. Das Periost überzieht den ganzen Knochen in gleicher

Weise. Der Gelenkkopf hat normale Größe und artikuliert gut. Sein Knorpelüberzug zeigt feine blaßbläuliche Farbe, ist überall glatt und spiegelnd und der plantarwärts zwischen die beiden Sesambeinchen gerichtete Knorpelkamm hat kaum verminderte Höhe und läuft ebenso scharf zu wie der gleiche auf der nicht operierten Seite. Auch bei Betrachtung mit der Lupe läßt die Oberfläche des Knorpels nirgends Rauhigkeiten oder Unebenheiten erkennen. Gelenkkapsel und Bänder setzen überall am Rand des Gelenkköpfchens fest an.

Auf dem längsdurchschnittenen Präparat sieht man makroskopisch, daß mit Ausnahme eines unregelmäßigen schmalen Raumes fast die ganze Markhöhle im Bereich der Knochenenden durch Callusmassen verschlossen ist, während weiter distal im Transplantat (und natürlich auch im nicht transplantierten proximalen Metatarsaleanteil) die Markhöhle gut erhalten ist. Die Corticalis des Transplantats ist verdickt, nicht ganz gleichmäßig und feine Knochenbälkchen gehen von ihr aus in die Markhöhle hinein. Die Stelle der Epiphysenknorpellinie ist nur durch eine am Rand bestehende unregelmäßige Verdickung zu erkennen. In der Epiphyse vermißt man den feinen Spongiosabau in ihren dem ehemaligen Intermediärknorpel anliegenden Schichten, während er weiter distal wieder vorhanden ist. Die Höhe des Gelenkknorpels erscheint überall gleich und absolut regelmäßig.

Mikroskopisch zeigen die Reste des alten, transplantierten Knochens überall leere Knochenhöhlen. Der noch vorhandene abgestorbene Knochen ist, in kleine Bälkchen und Inseln zernagt, überall von jungem Knochen eingeschlossen. Der Ersatz des nekrotischen Knochens durch neugebildeten ist größtenteils beendet.

In der Spongiosa ist das Netzwerk der neuen Knochenbälkchen erheblich dichter als normal, auch die einzelnen Bälkchen sind dicker. Stellenweise sind sie, nur durch vereinzelte Züge von organisiertem Mark getrennt, zu massigen, unregelmäßigen Klumpen jungen Knochens zusammengeflossen.

Der Gelenkknorpel zeigt noch ausgesprochene Zweischichtung. Die äußere, weitaus breitere Schicht hat volle, saftige, gut gefärbte und scharf konturierte Kerne und ist von der am tiefsten gelegenen, nur schmalen Schicht, deutlich durch die Farbe der Grundsubstanz verschieden. In dieser tiefsten Schicht finden sich nur leere Knorpelhöhlen. Die dieser toten Partie zunächst gelegenen Anteile lebenden Knorpels zeigen eine starke Zellwucherung, bis zu 6 und 8 Zellen liegen in den erweiterten Knorpelhöhlen zusammen. Die Oberfläche des Gelenkknorpels zeigt nirgends Zeichen einer Nekrose, nirgends eine Auffaserung der Grundsubstanz.

Am Epiphysenknorpel hat sich in einigermaßen normaler Anordnung nur ein kleiner Randbezirk an einer Seite erhalten (die anderen Mittelfußknochen haben noch wohlgebildete Epiphysenscheiben). Der größte Teil des Intermediärknorpels ist zugrunde gegangen. Man sieht noch einzelne kleine Reste kernloser Knorpelgrundsubstanz. An seine Stelle ist junges Fasergewebe getreten, in das hier und da kleine unregelmäßige, jeder normalen Anordnung entbehrende Knorpelzellhaufen eingeschlossen sind. Auch in diesem Versuch ist der Epiphysenknorpel an einer kleinen Randstelle in unregelmäßige Randwucherung geraten, die aber keine besondere Ausdehnung erreicht hat. In der kleinen, gut erhaltenen Partie hat eine normale Knochenapposition stattgefunden, doch ist dieselbe so gering, daß sie für das Längenwachstum in keiner Weise in Betracht kommt.

Normales Markgewebe ist wenig zu sehen. Einzelne Inseln liegen zwischen den neugebildeten Spongiosabälkchen der Diaphyse. Auch nekrotisches Mark ist nicht mehr vorhanden, seine Organisation durch Fasergewebe, in das verschiedentlich Elemente des Markgewebes eingeschlossen sind, ist vollendet.

Wenn wir die Ergebnisse unserer 6 bzw. 7 Versuche gelungener homoioplastischer Transplantation zusammenfassen (Versuch 10 fällt



vollständig und Versuch 5 teilweise aus), indem wir im wesentlichen nur das Verhalten der uns hier besonders interessierenden Gewebe, des Gelenkknorpels und des Epiphysenknorpels berücksichtigen, so hat sich als wesentlichstes ergeben, daß eine klinisch brauchbare Transplantationsfähigkeit des Intermediärknorpels nicht besteht. Wohl erhalten sich kleinere Teile des Knorpels ihre Vitalität, und behalten die Regelmäßigkeit ihrer Zellanordnung, aber die geringe Knochenapposition, die wir nur beobachten konnten, spielt für das Längenwachstum keinerlei Rolle. Dementsprechend fanden wir auch in allen Versuchen eine mit der Länge der Versuchsdauer zunehmende Verkürzung des operierten Mittelfußknochens. Fast immer kehrte eine unregelmäßige Wucherung des Knorpels an seinem äußersten Rand in unseren Versuchen wieder. Daß gerade die Randpartien sich am Leben erhalten, ist, wie schon erwähnt, dadurch bedingt, daß sie zuerst mit dem Lymphstrom des Empfängers in Berührung kommen. Haben sie soviel eigene Lebenskraft in sich — und je geringer die Zellen differenziert sind, desto größer wird sie —, daß sie sich so lange halten können, bis der Anschluß erreicht ist, so ist ihre Erhaltung garantiert. Die tieferen Partien, deren Vitalität vorher erschöpft ist, gehen zugrunde. Ob die unregelmäßige lebhafte Randwucherung nur als Ausdruck eines bei der Operation gesetzten Reizes zu betrachten ist, oder ob sie als ein durch den Funktionsreiz ausgelöstes Bestreben der lebenden Zellen, die toten zu ersetzen, aufgefaßt werden kann, mag dahingestellt bleiben. Bei den Versuchen an den jüngeren Hunden hat sich im allgemeinen mehr Epiphysenknorpel erhalten als bei den älteren Tieren. Die homoioplastische Transplantation zwischen Tieren mit naher Blutsverwandtschaft bietet erheblich bessere Aussichten als die Transplantation zwischen nicht verwandten. Sie steht gewissermaßen in der Mitte zwischen dieser und der Autoplastik, wenn auch die Erfolge bei weitem nicht so günstig sind wie bei dieser, was aus einem Vergleich meiner Protokolle sofort ersichtlich ist, trotzdem ich beim Austausch noch das Geschlecht der Tiere berücksichtigt, und zwischen gleichgeschlechtlichen ausgetauscht habe, um keine Chance unbenützt zu lassen. Meine Erfolge sind nicht besser als sie von anderen, die sich mit diesem Gebiet beschäftigt haben, erzielt wurden (Helferich, Borst, Axhausen). Nur Rehn hat bei seinen Kaninchentransplantationen häufiger das Erhaltenbleiben des ganzen Intermediärknorpels konstatiert. Allerdings handelt es sich dabei, wie ich schon betonte, eben um ganz kleine Stückchen, die viel schneller von der ernährenden Flüssigkeit des Mutterbodens durchtränkt werden.

Im Gegensatz zum Epiphysenknorpel erwies sich der Gelenkknorpel als für klinische Bedürfnisse ausreichend transplantationsfähig. Bei den ganz jungen Tieren verfiel so gut wie nichts der Nekrose

und auch bei den älteren blieb der größte Teil am Leben. Dazu kommt, daß den Knorpelzellen die Fähigkeit innewohnt, durch Wucherung und Einwandern in den toten Knorpel, diesen unter Verwertung seiner alten Grundsubstanz wieder in lebenden zu verwandeln, ein Vorgang, den Axhausen als celluläre Substitution beschrieben hat. Die Wirkung der Gewebsflüssigkeit auf ein Transplantat läßt sich gerade am Gelenkknorpel schön studieren. Während die oberflächlichen Schichten erhalten bleiben, verfallen die tiefen dem Gewebstod. Ihre Kerne verlieren ihre normale Gestalt, schrumpfen und zerfallen. Es entsteht so die sehr charakteristische Zweischichtung. Mit dem weiteren Eindringen der Gewebsflüssigkeit kommt es dann unter deren Einfluß zur Kernlösung. Es entsteht dadurch dann eine leicht erkennbare Dreischichtung: lebender Knorpel, Knorpel mit gelösten Kernen, also leeren Knorpelhöhlen, und Knorpel mit beginnender Kernveränderung, im Stadium der Kernschrumpfung. Mit dem immer weiteren Eindringen der Säfte werden auch die Kerne der dritten Schicht gelöst und die Knorpelhöhlen erscheinen leer. Es entsteht wieder das Bild der Zweischichtung, nur daß diesmal alle Kerne der tiefen Schicht geschwunden sind. Diese tiefe Schicht wird mit dem Fortschreiten der Substitution immer kleiner und verschwindet zuletzt ganz, so daß dann, wenn die Versuchsdauer lang genug war, nur mehr lebender Gelenkknorpel gefunden wird.

Das Markgewebe ist in geringem Grade transplantationsfähig. Es erhalten sich nur Teile, die in der Nähe der offenen Diaphyse liegen. Das nekrotische Mark wird zunächst durch Fasermark substituiert. Mit dem einwuchernden Bindegewebe wandern teils von den erhaltenen Markinseln des Transplantates, teils vom Mark des Mutterbodens stammende Markzellen in das Transplantat ein. Von ihnen aus erfolgt dann die Regeneration des Markes und die Verwandlung des Fasermarkes in lymphoides Mark.

Literaturverzeichnis.

1. **Axhausen**, Über den histologischen Vorgang bei der Transplantation von Gelenkenden, insbesondere über die Transplantationsfähigkeit von Gelenkknorpel und Epiphysenknorpel. Archiv f. klin. Chir. **99**, H. 1.
2. **Bier**, Betrachtungen über Knochenregeneration. Archiv f. klin. Chir. **100**, H. 1.
3. **Borst**, Versuche zur Transplantation von Gelenken. Verhandl. d. deutschen pathol. Gesellschaft 1912.
4. **Enderlen**, Zur Reimplantation des resezierten Intermediärknorpels beim Kaninchen. Deutsche Zeitschr. f. Chir. **51**.
5. **Helferich**, Zur Biologie wachsender Röhrenknochen. Verhandl. d. deutschen Gesellschaft f. Chir. 1894.
6. **Heller**, Transplantation des Intermediärknorpels. Verhandl. d. deutschen Gesellschaft f. Chir. 1912.



7. Jores, Über den Einfluß funktionellen Reizes auf die Transplantation von Muskelgewebe. Verhandl. d. deutschen pathol. Gesellschaft. Leipzig 1909.
8. Pels-Leusden, Über die Behandlung der Spina ventosa mittels freier Autoplastik, zugleich ein Beitrag zum Knochentransformationsgesetz. Charité-Annalen, Jahrg. 32. 1908.
9. Rehn, Die homoplastische Transplantation des Intermediärknorpels im Tierexperiment. Archiv f. klin. Chir. **97**, H. 1.
10. Schmieden, Über plastischen Knochenersatz bei der Heilung der Spina ventosa und über die Enderfolge. Deutsche Zeitschr. f. Chir. **75**, 302. 1904.
11. Schöne, Die heteroplastische und homöoplastische Transplantation. Berlin 1912. J. Springer.
12. Timan, Die Behandlung der Spina ventosa mittels freier Autoplastik. Beiträge z. klin. Chir. **36**, 189. 1902.



Zur Frage der Adrenalinbestimmung im Blut.

Von

Privatdozent **W. J. Moltschanow,** Assistent der Moskauer Universitäts-kinderklinik.

(Aus der Kinderklinik der Universität Moskau [Direktor: Prof. Korssakow] und aus dem Laboratorium für allgemeine Pathologie an den Moskauer höheren Frauenkursen [Direktor: Prof. Vogt].)

Mit 16 Textfiguren.

(Eingegangen am 28. Mai 1913.)

In Anbetracht der großen Bedeutung, welche in neuester Zeit dem chromaffinen System in der Pathologie zukommt, sind naturgemäß Versuche gemacht worden, auf dem Wege der direkten Adrenalinbestimmung im Blut eine genauere Kenntnis über den Zustand der funktionellen Tätigkeit dieses Systems zu erhalten. Ergibt die Blutuntersuchung bei diesem oder jenem pathologischen Zustand des Organismus einen gesteigerten oder verringerten, im Vergleich zur Norm, Adrenalingehalt, so dient dieser Umstand, neben den Resultaten der pathologisch-anatomischen und experimentellen Untersuchung als ein wertvolles Mittel für die Beurteilung der Rolle, welche das chromaffine System und das Produkt seiner sekretorischen Tätigkeit, das Adrenalin, im betreffenden Krankheitsprozeß spielen. Derartige Blutuntersuchungen sind bei einigen Krankheiten öfters ausgeführt worden, im Verlauf welcher eine Erhöhung des Gefäßtonus beobachtet wird, sowie auch überhaupt bei Reizerscheinungen im Bereiche des sympathischen Nervensystems (chronische Nephritis, Arteriosklerose, M. Basedow u. a.). In der Pathologie des Kindesalters wird jetzt die Blutuntersuchung auf den Adrenalingehalt ebenfalls ausgeführt. Samelson untersuchte das Blut bei Neugeborenen und Säuglingen, H. und L. Hirschfeld bei Rachitis, Tetanie und exsudativer Diathese.

Es wäre von großer Wichtigkeit, Blutuntersuchungen auf den Adrenalingehalt bei einigen akuten Infektionskrankheiten, speziell bei Diphtherie, vorzunehmen; wie bekannt, haben pathologisch-anatomische und experimentelle Untersuchungen (Bogomolez, Moltschanow, Ehrmann, Tschebokssarow, Abramow u. a.) ergeben, daß in den Anfangsstadien und bei schwachen Graden der diphtherischen Intoxikation sowohl in der Rinden-, als auch in der Medullarsubstanz der



Nebennieren eine gesteigerte funktionelle Tätigkeit beobachtet wird; bei schwerer Intoxikation tritt eine mehr oder weniger schroffe Herabsetzung derselben zutage; eine derartige Herabsetzung kann in bestimmten Fällen sogar als Ursache des Todes angesehen werden. Die Blutuntersuchung auf den Adrenalingehalt muß für die Klinik der Infektionskrankheiten nicht nur von theoretischem Interesse sein, sondern ist auch von großer praktischer Wichtigkeit, da die Verarmung des Blutes an Adrenalin als Indikation für die energische therapeutische Anwendung desselben dient. Die Blutuntersuchung auf den Adrenalingehalt ist von mir bei Diphtherie, Scharlach und einigen anderen Infektionskrankheiten ausgeführt worden. Jedoch stieß ich bei meinen Untersuchungen auf eine ganze Reihe von Schwierigkeiten. Die erste und wichtigste Schwierigkeit bestand darin, daß wir bis jetzt keine befriedigende Methode der Adrenalinbestimmung im Blut besitzen — eine Methode, die den Anforderungen einer strengen wissenschaftlichen Kritik entsprechen würde und außerdem bei Untersuchungen kleiner Blutmengen angewandt werden könnte. Das zweite Hindernis ist von rein prinzipiellem, allgemeinem Charakter. Wie bekannt, wird in jüngster Zeit von seiten einiger Autoren die Möglichkeit selbst der Adrenalinbestimmung im Blut angezweifelt, wenigstens bei denjenigen Untersuchungsmethoden, die für klinische Zwecke, d. h. im Blutserum der peripheren venösen Gefäße angewandt werden.

In der vorliegenden Arbeit möchte ich diejenigen Resultate mitteilen, die ich beim experimentellen Studium dieser Frage erhalten habe. Vorerst möchte ich jedoch auf den bis jetzt vorgeschlagenen Methoden der Adrenalinbestimmung im Blut kurz stehen bleiben und sie einer Kritik unterziehen.

Besprechung der bisherigen Methoden.

Sämtliche Methoden der Adrenalinbestimmung im Blut kann man in 3 Gruppen einteilen: 1. chemische oder kolorimetrische, 2. solche, die auf den Immunitätsreaktionen begründet sind und 3. physiologische oder biologische.

1. Chemische oder kolorimetrische Methoden.

Die chemischen Verfahren basieren auf der Eigenschaft des Adrenalins, mit verschiedenen chemischen Stoffen diese oder jene Farbenreaktionen zu geben, weshalb sie auch kolorimetrische genannt werden. Am bekanntesten sind folgende: 1. Batelli (mit Ferrum sesquichloratum — grüne Färbung, die sogenannte Vulpiansche Reaktion); 2. Abelous, Soulié und Toujan (mit Jodlösung — Rosafärbung); 3. Comessatti (mit Sublimatlösung — rote Farbe); 4. Fränkel-Allers (mit Doppeljodkalilösung und einige Tropfen verdünnter Phosphor-



säure = eosinrote Farbe); 5. Zanfrognini (Kalihypermanganlösung und Milchsäure wird nach Zusatz einiger Tropfen Adrenalin zuerst entfärbt, darauf nimmt die Lösung Rosafarbe an).

Nicht alle angeführten Reaktionen können jedoch als spezifisch für das Adrenalin gehalten werden; so geben z. B. eine grüne Verfärbung mit dem Ferrum sesquichloratum, außer dem Adrenalin, noch alle Derivate des Ortodioxybenzols; rote Farbe mit dem Sublimat geben auch einige Eiweißstoffe (Watermann). Ferner sind die meisten angeführten Verfahren wenig empfindlich; mit ihrer Hilfe kann das Adrenalin nur in Lösungen bis zu 1: 300 000 und 1: 400 000 bestimmt werden, während den Angaben der meisten Autoren zufolge das Adrenalin im peripheren Blut in schwächerer Konzentration enthalten ist.

Von sämtlichen chemischen Methoden ist das Verfahren von Zanfrognini zweifellos das beste: es ist augenscheinlich für Adrenalin spezifisch und im Vergleich mit anderen empfindlicher, da es schon mit einer Adrenalinlösung von 1: 1 000 000 Reaktion gibt. Das Verfahren von Zanfrognini hat jedoch, wie auch alle übrigen, den wichtigen Nachteil, der, sozusagen, der Natur aller kolorimetrischen Methoden eigen ist; es ist nämlich schwer das Ende der Farbenreaktion festzustellen, weshalb auch diese Bestimmung subjektiven Charakter trägt und bisweilen nicht genau ist; dabei hat ja das Blutserum selbst eine leicht gelbliche Nuance und enthält immer Spuren des Blutfarbstoffes. Aus diesem Grunde eignen sich die kolorimetrischen Methoden wenig für die quantitative Adrenalinbestimmung im Blut.

2. Methoden, die auf der Immunitätsreaktion begründet sind.

Watermann hat im Jahre 1909 ein neues Verfahren der Adrenalinbestimmung im Blut und im Harn vorgeschlagen, welches auf der allgemeinen Eigenschaft der cytotoxischen Sera bei Berührung mit den Zellen entsprechender Organe oder mit den Produkten ihrer Lebenstätigkeit spezifische Immunitätsreaktionen zu geben, basiert.

Watermann hatte ein Antinebennierenserum hergestellt, indem er Kaninchen mit Extrakten aus Pferdenebennieren immunisierte. Bei Zusatz zu diesem Serum von Lösungen, welche Nebennierenprodukte enthielten, beobachtete er erstens die Bildung von spezifischem Bodensatz (Präzipitinreaktion), zweitens Komplementbindung. Die erste Reaktion kann nur für die qualitative Bestimmung der Nebennierenprodukte verwendet werden; der Reaktion der Komplementbindung kann man sich nach Watermann auch für die quantitative Bestimmung dieser Produkte bedienen.

Die Untersuchungen von Watermann sind von großem theoretischen Interesse. Sie stellen einen Versuch dar, die Lehre von der inneren Sekretion mit derjenigen der Immunität zu vereinigen. Es wäre



jedoch verfrüht, das Watermannsche Verfahren für klinische Zwecke der Adrenalinbestimmung im Blut anzuwenden. Diese Methode ist noch zu wenig ausgearbeitet und von niemandem kontrolliert worden; außerdem wird mit Hilfe dieses Verfahrens die Allgemeinmenge der Nebennierenprodukte und nicht nur des Adrenalins bestimmt, welches ein Produkt der sekretorischen Tätigkeit der Medullarsubstanz der Nebennieren darstellt.

3. Physiologische und biologische Methoden.

Von den physiologischen Methoden ist dasjenige Verfahren das älteste und am besten ausgearbeitete, welches auf der Eigenschaft des Adrenalins, den Blutdruck zu steigern, beruht.

Bei der Adrenalinbestimmung nach dieser Methode wird das zu untersuchende Serum in die Vene des Tieres injiziert, dessen Blutdruck mit Hilfe des Kymographen registriert wird; die Höhe der Blutdruckkurve weist auf die Menge des im Serum enthaltenen Adrenalins hin.

Der zweifellose Vorzug dieses Verfahrens ist seine strenge Objektivität und die Genauigkeit in der Bestimmung der Resultate der Untersuchung. Sein großer Mangel liegt in der geringen Empfindlichkeit; um beim Tiere eine charakteristische Blutdrucksteigerung um 15—25 mm Hg zu erzielen, muß man ihm nicht weniger als 0,001 mg Adrenalin auf 1 kg Gewicht injizieren; um eine Steigerung des Blutdrucks um 50 mm Hg zu erhalten, sind 0,005 mg nötig. Mit Hilfe dieses Verfahrens gelingt es nicht mit Sicherheit die Anwesenheit von Adrenalin in solchen Lösungen festzustellen, in denen es in geringeren Mengen als 0,001 mg (d. h. 1: 1 000 000) in einem Kubikzentimeter enthalten ist (Biedl). Somit ist die Methode mit der Blutdruckbestimmung für Versuche mit dem Blute der Nebennierenvene, in welcher der Adrenalingehalt ziemlich hoch ist, vollkommen anwendbar. Und in der Tat sind mit diesem Verfahren wertvolle Beobachtungen für die Aufklärung verschiedener Fragen gemacht worden, die mit dem Prozeß der Adrenalinsekretion im Zusammenhange stehen. Jedoch sind für eine merkliche Steigerung des Blutdrucks ziemlich große Mengen des Nebennierenblutes nötig; so halten Zibulsky und Dreyer für einen Hund 30,0, Biedl — 15,0, Salvioli - Pezzolini und M. Tschebokssarow ungefähr 10 ccm nötig. Was das peripherische Blut anbelangt, so ist, in Anbetracht des geringen Adrenalingehaltes in demselben, das Verfahren mit der Bestimmung des Blutdrucks leider schwer anwendbar und unzuverlässig. Einige Autoren (Batelli) machten den Versuch, durch Eindickung die Konzentration des Adrenalins im Blut der peripherischen Gefäße zu steigern; jedoch ergaben die Untersuchungen von Schlayer, daß bei einer solchen Eindickung der Adrenalingehalt nicht gesteigert, sondern im Gegenteil eher verringert wird.



Das Verfahren von Ehrmann mit dem enucleierten Froschauge. Wessely, Meltzer und Auer haben auf die Eigenschaft des Adrenalins die Pupille zu erweitern, hingewiesen. Ehrmann schlug vor, sich des enucleierten Froschauges für die quantitative Adrenalinbestimmung zu bedienen und hatte dieses Verfahren genau ausgearbeitet.

Die Methode von Ehrmann ist ziemlich empfindlich; mit deren Hilfe kann man das Adrenalin in Lösungen von 1: 10 000 000 und sogar 1: 20 000 000 feststellen (Biedl). Die Einfachheit der Ausführung und die Möglichkeit mit kleinen Serummengen zu arbeiten, machen diese Methode besonders für die Anwendung in der Klinik bequem. Sie hat jedoch große Nachteile, die ihre Vorzüge in bedeutendem Grade herabsetzen. Der Grundmangel des Ehrmannschen Verfahrens besteht in seiner Subjektivität und im Fehlen einer genauen Registrierung der Resultate der Untersuchung. Ferner kann die Pupillenreaktion für Adrenalin nicht ganz spezifisch gehalten werden. Wie die weiteren Untersuchungen zeigten, rufen eine ganze Reihe von chemischen Stoffen (Brenzkatechin, Hydrochinon, Resorcin, Tyrosin u. a.), sowie auch Extrakte verschiedener Organe, wie z. B. der Hypophysis cerebri, der Gl. Thymus, des Pancreas u. a. eine merkliche Erweiterung der Pupille beim Frosch hervor. Eine Erweiterung der Pupille beobachtet man sogar unter dem Einfluß von destilliertem Wasser, während Kochsalzlösungen im Gegenteil eine, wenn auch unbedeutende Verengerung derselben (Siegel) erzeugen. Zu den großen Mängeln dieser Methode gehört auch der schroffe Unterschied in der Empfindlichkeit der Augen, die von den Eigenheiten eines jeden einzelnen Frosches abhängen. Schon Ehrmann hat darauf hingewiesen, daß bei sehr schwachen Adrenalinlösungen die Pupille eines Frosches zuweilen gar nicht reagiert, während diejenige eines anderen einige Erweiterung aufweist; oder eine Pupille erweitert sich unter der Wirkung einer bestimmten Adrenalinlösung in mäßigem Grade, eine andere reagiert wieder auf dieselbe Lösung mit einer beinahe maximalen Erweiterung. Um mögliche Fehler in Abhängigkeit von derartigen Eigentümlichkeiten einzelner Frösche zu vermeiden, schlägt Ehrmann vor, das Serum an einer großen Anzahl von Froschaugen zu prüfen. Besonders vorsichtig muß man sein bei Untersuchungen sehr schwacher Adrenalinlösungen, und eine solche stellt ja das Blutserum dar. Hier empfehlen die Autoren (Ehrmann, Kahn) das Auge nicht zu beleuchten, da eine minimale Dosis Adrenalin nicht imstande ist, den Widerstand des Sphinkters zu überwinden. Läßt man aber das Auge ohne Beleuchtung, so tritt ein „spontanes Spiel der Pupillen" auf, das die Untersuchung verhindert. Auf Grund des Obengesagten ist es nicht zu verwundern, daß die nach Ehrmann unternommenen Blutuntersuchungen so gänzlich verschiedene Resultate ergeben haben. Gegenwärtig haben sich sämtliche Autoren dahin aus-



gesprochen, daß man sich dieser Methode nur dann bedienen kann, wenn die erhaltenen Resultate mit Hilfe anderer physiologischer Methoden nachgeprüft sein werden. Der wissenschaftliche Wert der nach dem Verfahren von Ehrmann ausgeführten Untersuchungen wird als ein nicht sehr großer anerkannt.

Ich werde auf der Methode von Meyer mit dem ausgeschnittenen Streifen von Arterien der Rinder sowie auch auf dem Verfahren von Fränkel mit ausgeschnittenen Uterusstückchen von Kaninchen nicht länger stehen bleiben, da die Mangelhaftigkeit dieser Methoden gegenwärtig beinahe von allen Autoren anerkannt ist; einige Worte nur von dem Verfahren, welches für das beste gehalten wird, und zwar von der Methode von Läwen-Trendelenburg mit Durchleitung von Flüssigkeit durch die Gefäße der hinteren Extremitäten beim Frosch.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß das Verfahren von Trendelenburg seinem Prinzip nach, im Vergleich zu den übrigen, am höchsten steht (mit Ausnahme natürlich der Methode der Blutdruckbestimmung). In diesem Verfahren sind Bedingungen gegeben, die sich denen nähern, bei welchen das Adrenalin seine Wirkung auf den Organismus im physiologischen Zustande entfaltet: hier wird das Adrenalin in den Strom einer Flüssigkeit eingeführt, die in Gefäßen zirkuliert; der Angriffspunkt der Adrenalinwirkung ist hier ein für dasselbe am meisten spezifisches Organ, und zwar die Nervenendigungen der Gefäßmuskelzellen. Somit kann das Trendelenburgsche Verfahren mit größerem Recht als alle übrigen als ein physiologisches bezeichnet werden. Jedoch fanden sich bei seiner praktischen Anwendung auch recht viele Mängel. So z. B. eignen sich nicht alle Froschrassen für die Herstellung des Präparates; die verbreitetste Rasse, die Rana temporaria, ist, wie ich mich selbst bei meinen Versuchen überzeugen konnte, infolge der Enge ihrer Gefäße, vollständig untauglich. Es empfiehlt sich, mit der Rana esculenta zu experimentieren und besonders mit großen Exemplaren. Die Technik der Herstellung des Präparates erfordert die peinlichste Genauigkeit und Akkuratesse; sämtliche Gefäße der Beckenorgane müssen sorgfältig unterbunden werden, sonst wird das Präparat nicht vollständig abgeschlossen sein und es kann zum Verlust der Flüssigkeit kommen. Kahn beobachtete zuweilen bei seinen Untersuchungen lange anhaltende Kontraktionen der Muskeln der Extremitäten, die eine periodische Verlangsamung des Flüssigkeitsstromes hervorriefen, weshalb das Präparat fortgeworfen werden mußte.

Einen gewissen Einfluß auf die Resultate der Untersuchung kann auch das nicht selten auftretende Ödem der Extremitäten ausüben. Es handelt sich nämlich darum, daß bei der Herstellung des Präparates neben den übrigen Venen auch die Nierenvenen mit unterbunden wer-



den, welche mit Hilfe der Glutäalvenen das Blut von der hinteren-seitlichen Oberfläche des Oberschenkels des Frosches aufnehmen (Wiedersheim). Aus diesem Grunde hat die Ringersche Lösung, welche in die Aortalkanüle eingeführt wird, bei ihrem Ausfluß keinen breiten, wie in der Norm, sondern einen bedeutend verengten Weg. Somit werden Bedingungen für einen erschwerten Abfluß der Flüssigkeit gegeben und nach kurzer Zeit beginnen die Extremitäten an Volumen zuzunehmen, ödematös zu werden. Um diesen Mangel zu vermeiden, empfiehlt S. Pissemsky (aus dem pharmaz. Labor. von Prof. Krowkow in Petersburg) das Trendelenburgsche Verfahren folgendermaßen zu modifizieren. Er umbindet die Venen des Frosches nicht, sondern führt die Kanüle in die Bauchaorta ein, wäscht die Gefäße der Extremitäten aus und befestigt das Gefäßfroschpräparat auf einer Glasscheibe mit dem zentralen Ende nach unten, wobei die zu untersuchende Flüssigkeit aus der Mündung der durchschnittenen Venen unmittelbar auf die Glasscheibe abfließt und von hier tropfenweise fällt. Bei dieser Modifizierung des Trendelenburgschen Verfahrens kann für die Anfertigung des Präparates nicht nur die Rana esculenta, sondern auch die Rana temporaria genommen werden.

Einige Autoren (O'Connor, Seidenberger) weisen auf eine mögliche Fehlerquelle bei der Adrenalinbestimmung im Blut hin, und zwar auf den Unterschied in der Viscosität der Ringerschen Flüssigkeit und des Blutserums: die größere Viscosität des Serums ruft, den Autoren zufolge, schon an und für sich eine Verlangsamung des Flüssigkeitsstromes in den Gefäßen hervor und verhindert dadurch die Genauigkeit der Resultate. Jedoch verneinen Trendelenburg und auch Kahn den Einfluß der Viscosität der Flüssigkeit auf die Schnelligkeit des Stromes in den Gefäßen.

Der größte Mangel der Trendelenburgschen Methode besteht in der Variabilität der Empfindlichkeit des Präparates gegenüber dem Adrenalin. Trendelenburg selbst hat darauf hingewiesen, daß nach der Herstellung des Präparates dessen Empfindlichkeit nicht konstant bleibt, sondern bedeutend gesteigert wird, besonders im Laufe der ersten 2—3 Stunden. Läßt man aber durch das Präparat ununterbrochen im Laufe längerer Zeit (2—3 Stunden, besser im Laufe von 24 Stunden) die Ringersche Lösung fließen, so steigert sich die Empfindlichkeit noch mehr und wird gleichzeitig konstant. Diesen Umstand erklärt Trendelenburg durch den Verlust des selbständigen Gefäßtonus. Die Untersuchungen von Kahn und Seidenberger konnten die Befunde von Trendelenburg nicht bestätigen. Kahn hatte ziemlich oft Veränderungen in der Empfindlichkeit des Präparates ohne sichtbare Ursachen beobachtet. Seidenberger fand, daß auf die Erhöhung der Empfindlichkeit eine vorläufige Durchleitung von Adrenalin

oder von Serum durch das Präparat einen gewissen Einfluß ausübt. Ebenso wie Kahn, konnte auch er sogar bei langdauernder Durchleitung der Ringerschen Lösung einen merklichen Unterschied in der Empfindlichkeit des Präparates konstatieren. Es ist klar, daß das Fehlen einer beständigen Empfindlichkeit des Präparates die quantitative Adrenalinbestimmung im Blut erschweren muß.

Auf demselben Prinzip, wie auch das Verfahren von Trendelenburg, beruht die Methode von S. Pissemsky mit Durchleitung der Flüssigkeit durch das abgeschnittene Kaninchenohr.

Obgleich somit das Verfahren von Läwen-Trendelenburg in der Tat als das beste von allen bis jetzt vorgeschlagenen angesehen werden muß, so wird dennoch mit seiner Hilfe die Frage der Ausarbeitung einer genauen Methode der Adrenalinbestimmung im Blut nicht erledigt, einer Methode, welche dem ihr zugrunde liegenden physiologischen Prinzip und der praktischen Anwendung vollkommen entsprechen könnte. Vom prinzipiellen Standpunkt aus kann als physiologisch, streng genommen, nur ein Verfahren, nämlich dasjenige mit der Blutdruckbestimmung betrachtet werden; die Trendelenburgsche Methode ist nur eine Annäherung zu den normalen Bedingungen der Wirkung des Adrenalins auf den Organismus; hier ist, wie auch in allen übrigen biologischen Methoden, das Objekt der Untersuchung ein künstlich hergestelltes Präparat, — tote Zellen und Organe. Da das Verfahren der Blutdruckbestimmung für das peripherische Blut nicht anwendbar ist, muß die weitere Ausarbeitung der Frage, meines Erachtens, darauf gerichtet sein, um für die Adrenalinbestimmung Gefäße eines lebenden Organismus anzuwenden. Auf den Vorschlag von Dr. F. A. Andreew hin, habe ich den Versuch gemacht, zu diesem Zweck an den Gefäßen des Nasenraumes zu experimentieren.

Die Schleimhaut der Nasenhöhle ist mit Blutgefäßen reichlich versehen. Die Innervation derselben ist von M. Tschalussow im physiologischen Laboratorium von Prof. Mislawsky an der Universität Kasan studiert worden. Ich bediente mich des Verfahrens von Tschalussow, indem dasselbe von mir entsprechend dem Zweck meiner Untersuchung modifiziert worden ist. Die Methodik meiner Untersuchung war folgende:

Eigene Methode der Adrenalinbestimmung mit Hilfe der Gefäße der Nasenhöhle beim Hunde.

Bei einem curarisierten Hunde, dessen eine Femoralarterie mit dem Kymographen zwecks Registrierung des Blutdrucks verbunden ist, wird die Carotis und das Vagosympatikusbündel aufgesucht. Das Nervenbündel wird auf eine Ligatur genommen, die Art. carotis in der Richtung zum Kopf abpräpariert, bis man zu einem ihrer Seitenäste

gelangt. Dieser Zweig wird ebenfalls mit einer Ligatur unterbunden und in das zentrale Ende eine Metallkanüle mit einem Hahn eingeführt. Darauf wird dem Hunde die Mundhöhle breit geöffnet, in den Nasenrachenraum ein Wattebausch, mit Vaselin oder besser mit Lanolin bestrichen, eingeführt und mit Hilfe desselben die hinteren Nasenöffnungen fest verschlossen. In eine der vorderen Nasenöffnungen wird eine gebogene Glasröhre eingestellt und dieselbe ringsherum vorsichtig mit Watte, mit Lanolin durchtränkt, belegt, das andere Nasenloch wird ebenfalls mit Watte ausgefüllt. Zwecks einer sichereren Isolierung der Nasenhöhle habe ich in einigen Fällen die Nasenspitze noch mit einem dünnen Faden abgebunden. Das Glasröhrchen wird mit Hilfe eines Gummischlauches mit einer empfindlichen Membran verbunden. Somit ist der Luftraum der Nasenhöhle von der äußeren Luft vollkommen isoliert und alle Veränderungen in seinem Volumen müssen dem schreibenden Hebel der Membran übertragen werden. Tritt eine Verengerung der Gefäße der Schleimhaut ein, so vergrößert sich das Volumen der Nasenhöhle, der Luftdruck in derselben wird kleiner und der schreibende Hebel senkt sich nach unten und zeichnet auf der sich drehenden Trommel des Kymographen eine absteigende Kurve. Bei Erweiterung der Gefäße dagegen, hebt sich infolge der Luftkomprimierung der Hebel und zeichnet eine aufsteigende Kurve. An der Höhe der Kurve kann man den Grad der Verengerung oder Erweiterung der Gefäße ablesen.

Die auf den Adrenalingehalt zu untersuchende Flüssigkeit wird in der Menge von einem Kubikzentimeter mit einer Pravazspritze (5 bis 10 ccm Inhalt) durch die in die Art. carotis eingeführte Kanüle in der Richtung des Blutstromes injiziert. Zur Untersuchung schreitet man erst dann, wenn man sich überzeugt hat, daß das Volumen der Nasenhöhle sich im Zustande des Gleichgewichts befindet und der schreibende Hebel eine horizontale, leicht gezackte (infolge der Pulsschwankungen) Linie zeichnet. Um den Einfluß der Unruhe und zufälliger Bewegungen des Tieres zu vermeiden, muß letzteres genügend stark curarisiert sein; eine zu starke Curarisation jedoch setzt, wie ich mich überzeugen konnte, die Empfindlichkeit der Gefäße herab.

Die größte Mehrzahl der Versuche wurde von mir nach vorausgegangener Durchschneidung des N. vagosympaticus ausgeführt; in einigen Versuchen wieder ließ ich die Nerven undurchschnitten und kann nicht behaupten, daß dieser Umstand irgend wie ungünstig auf den Verlauf der Experimente gewirkt hätte. Die Durchschneidung der Nerven wird jedesmal von einer mehr oder weniger starken Verengerung der Gefäße begleitet, worauf häufig deren starke Erweiterung folgt. Um die Verstopfung der Kanüle zu vermeiden, muß dieselbe von Zeit zu Zeit mit physiologischer Kochsalzlösung ausgespült werden; falls eine Verunreinigung sich eingestellt hat, reinigt man sie mit einem



dünnen Draht. In einem Fall mußte ich infolge von Bildung eines Trombus im arteriellen Ast, um den Versuch weiterfortsetzen zu können, die Kanüle und die Nasenglasröhre auf der anderen Seite des Tieres anlegen.

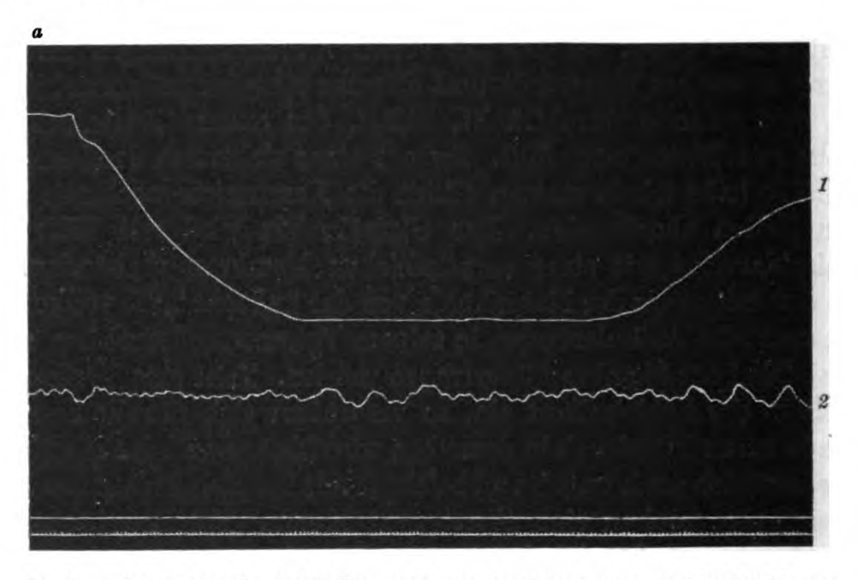


Fig. 1. *a* Sol. Adrenalini 1:200000. *1* Kurve der Nasenhöhle. *2* Blutdruckkurve.

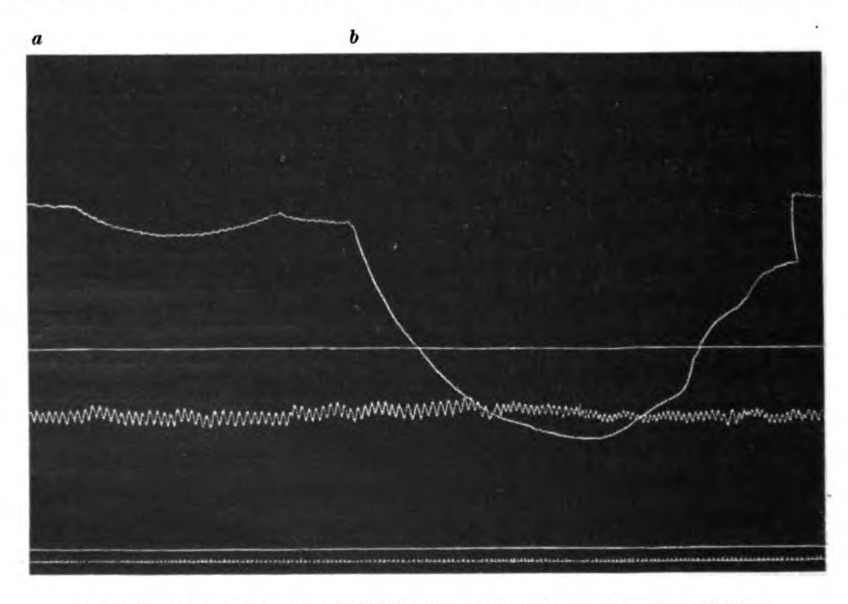


Fig. 2. *a* Sol. Adrenalini 1:200000000. *b* Sol. Adrenalini 1:2000000.

An einer großen Anzahl von Untersuchungen habe ich mich überzeugen können, daß die Schleimhautgefäße des Nasenraumes gegenüber dem Adrenalin kolossal empfindlich sind (Sol. Adrenalini Takamine. Park Dawis = 1 : 1000). Lösungen von 1 : 1 Million, 1 : 10 Million. und



1 : 100 Millionen, in die Art. carotis in Menge von 1 ccm eingespritzt, rufen eine mehr oder weniger starke Verengerung der Gefäße hervor, je nach der Konzentration der Lösung (Fig. Nr. 1, 2, 3).

Lösungen von 1 : 1 Million und stärkere (1 : 100 000) geben immer ein und dieselbe typische Kurve; sofort nach der Injektion fällt der registrierende Hebel schroff ab, bleibt im Laufe einiger Zeit (5—40 Sekunden) in ein und derselben Lage und steigt dann allmählich in Form einer wellenartigen Linie. Bei Injektionen schwächerer Lösungen (1:10 Millionen, 1 : 100 Millionen) ist die Höhe der Kurve eine bedeutend

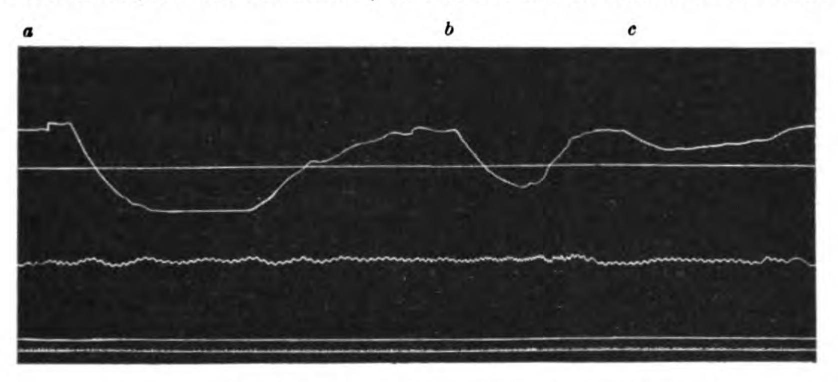


Fig. 3. *a* Sol. Adrenalini 1:1 000 000. *b* Sol. Adrenalini 1:10 mil. *c* Sol. Adrenalini 1:100 000 000.

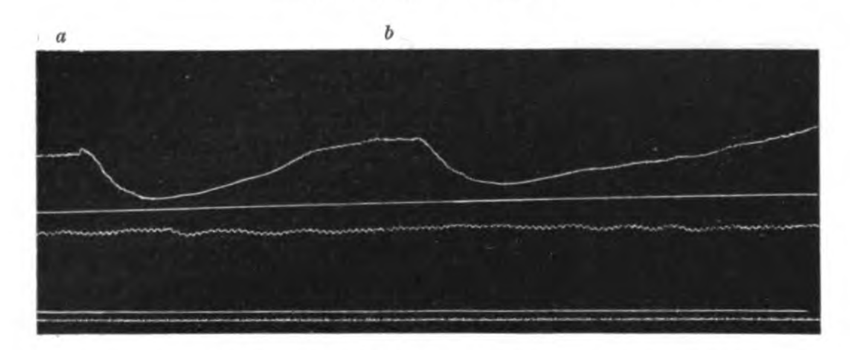


Fig. 4. *a* Serum der Art. femoralis eines Hundes (1:4). *b* Serum der Vena femoralis eines Hundes (1:4).

geringere. In einigen Fällen ist es mir gelungen, eine typische Kurve mit Lösungen von 1 : 200 Millionen und sogar 1 : 300 Millionen zu erhalten. Die physiologische Kochsalzlösung ändert das Gefäßlumen nicht.

Injektionen von Lösungen 1 : 1 Million und schwächerer üben keinen merklichen Einfluß auf den allgemeinen Blutdruck aus; nur zuweilen besonders, wenn das Tier nicht genügend stark curarisiert war, ruft die Prozedur der Injektion selbst eine kurzdauernde und geringe Steigerung des Blutdrucks hervor, die auf die Kurve des Adrenalins keinen Einfluß hat.



Untersuchung des Blutserums.

Die Gefäße des Nasenraumes erwiesen sich auch dem Blutserum gegenüber als sehr empfindlich. Das Blutserum, den peripherischen Gefäßen (Art. et vena femorales) eines Hundes entnommen, erzeugt sogar in Verdünnungen von 1 : 2, 1 : 4, 1 : 8, einen merklichen vasoconstrictorischen Effekt (Fig. Nr. 4).

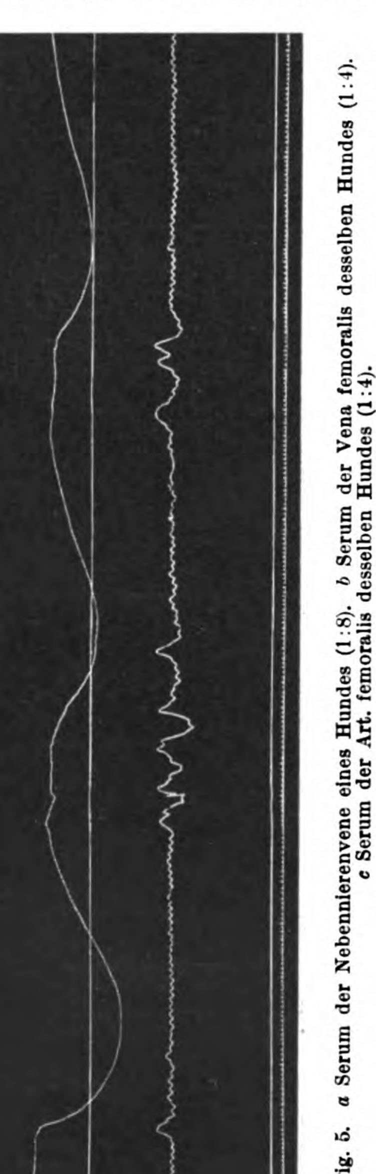


Fig. 5. *a* Serum der Nebennierenvene eines Hundes (1 : 8). *b* Serum der Vena femoralis desselben Hundes (1 : 4). *c* Serum der Art. femoralis desselben Hundes (1 : 4).

Die Serumskurven erinnern sehr an diejenigen, welche mit schwachen Adrenalinlösungen (1 : 10 Millionen) erhalten werden. Einige Autoren haben den Versuch gemacht, indem sie verschiedene Methoden anwandten, den Adrenalingehalt im peripherischen Blut zahlenmäßig darzustellen. So z. B. ist nach Fränkel dieser Gehalt gleich 1 : 400 000, nach Trendelenburg gleich 1 : 2—3 Millionen, nach Batelli gleich 1 : 10 Millionen. Auf Grund meiner eigenen Versuche an Gefäßen des Nasenraumes beim Hunde muß ich bemerken, daß die Zahlen von Fränkel und Trendelenburg zu hoch sind. Wenn man auch mit Trendelenburg annimmt, daß die gefäßverengernde Wirkung des Blutserums in ihrem größten Teil vom Adrenalingehalt abhängig ist, so muß man doch zugeben, daß der Gehalt an Adrenalin im peripherischen Blut beim Hunde zwischen 1 : 5 Millionen und 1 : 20 Millionen schwankt.

Das der Nebennierenvene entnommene Blutserum weist, wie man dies auch erwarten mußte, eine stärkere gefäßverengernde Wirkung im Vergleiche mit dem Serum des peripherischen Blutes (Fig. Nr. 5) auf.

Das dem Blut bis zu dessen Koagulation oder auch dem Serum unmittelbar vor der Injektion desselben zugesetzte Adrenalin, verstärkt seine gefäßverengernde Wirkung — der Effekt ihrer Wirkung wird sozusagen summiert.

Das Kaninchenserum übt eine stärkere Wirkung aus, als das

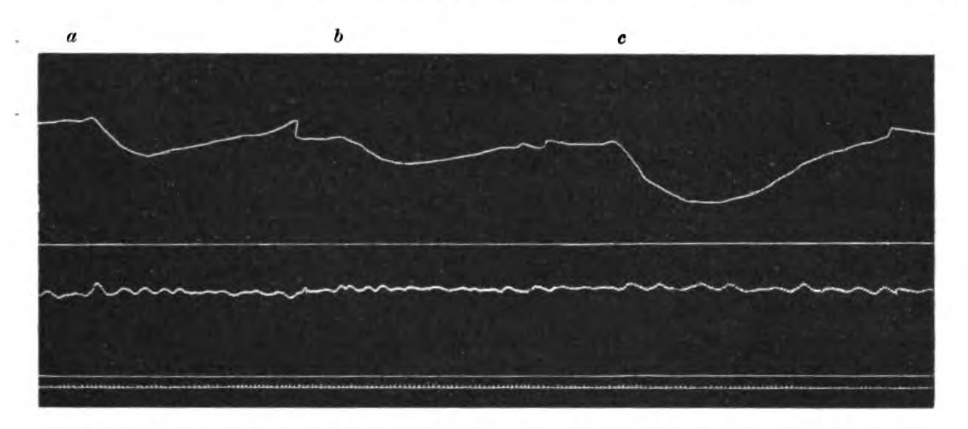


Fig. 6. *a* Serum der Art. femoralis eines Kaninchens (1:4). *b* Serum der Vena femoralis eines Kaninchens (1:4). *c* Serum der Vena cava infer. eines Kaninchens (1:8).

Hundeserum: ersteres ruft eine Gefäßverengerung nicht nur in Verdünnungen von 1 : 8, sondern auch von 1 : 16 und sogar 1 : 20 hervor. Bei Injektionen konzentrierter Lösungen dieses Serums beobachtet man Unruhe des Tieres und eine vorübergehende Blutdrucksteigerung. Blieb aber das Serum vor der Einverleibung im Laufe von 18—24 Stunden stehen, so trat weder Unruhe noch Erhöhung des Blutdrucks auf, die gefäßverengernde Wirkung des Serums war aber eine etwas schwächere. Wovon der Unterschied in der Wirkung des Hunde- und des Kaninchenserums abhängt (artfremdes Serum?) müssen weitere Unter-

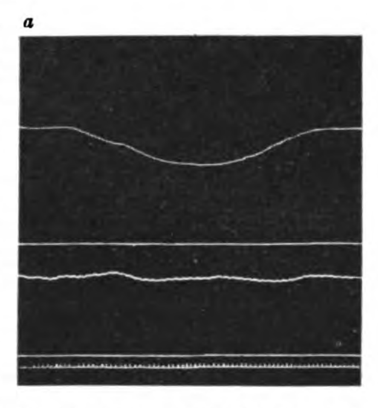


Fig. 7. *a* Serum des Blutes, entnommen aus der Cubitalvene des Kranken A. M. 6 Jahre alt (Diphtherie) (1:8).

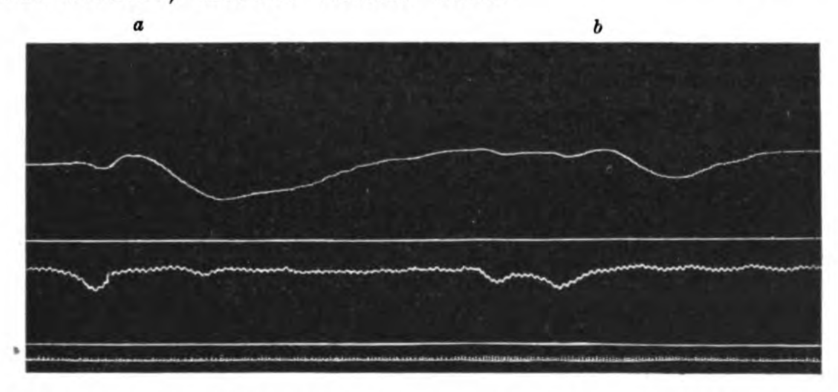


Fig. 8. *a* Serum des Blutes, entnommen aus der Cubitalvene des Kranken W. T. 10 Jahre alt (Scharlach) (1:8). *b* Serum des Blutes, entnommen aus der Cubitalvene des Knaben W. T. 10 Jahre alt (Scharlach) (1:16).

suchungen aufklären. Das Blutserum, der Vena cava inferior beim Kaninchen nach der Einmündung in dieselbe der Nebennierenvenen ent-



nommen, entfaltet eine stärkere Wirkung, als das Serum der peripherischen Gefäße (Fig. Nr. 6). Das Blutserum aus der Cubitalvene eines Kindes übt ebenfalls eine merkliche Wirkung auf die Gefäße des Nasenraumes beim Hunde aus (Fig. Nr. 7 und 8).

Die Adrenalinbestimmung mit Hilfe der Gefäße der Nasenhöhle wird, wie wir gesehen haben, unter solchen Bedingungen ausgeführt, die den physiologischen vollkommen entsprechen; die Adrenalinlösung oder eins auf seinen Gehalt zu untersuchendes Serum wird nicht in den Strom einer künstlich hergestellten Flüssigkeit eingeführt, sondern ins Blut, welches normalerweise in den Gefäßen zirkuliert; seine Wirkung entfaltet das Adrenalin an einem Organ, das ihm gegenüber am empfindlichsten und spezifischsten erscheint — nämlich an den Endverzweigungen der sympathischen Nerven in den Wänden der Blutgefäße, wobei das Resultat dieser Wirkung streng objektiv und genau registriert wird. An ein und demselben Hunde kann man den Versuch im Laufe vieler Stunden (4—6 Stunden) fortsetzen; bei sorgfältiger Beobachtung der Kanüle und der Arterie, konnte ich dabei keinerlei merkliche Herabstezung der Empfindlichkeit der Gefäße konstatieren.

Die gegebene Methode ist für das Studium einiger Fragen sehr bequem, die sich auf das Adrenalin und auf andere gefäßverengernde Substanzen beziehen, z. B. der Frage der vergleichenden Wirkung des Adrenalins bei verschiedenen Methoden der Einführung in den Organismus. Ich habe unter anderem gefunden, daß 0,0 000001 g Adrenalin, in die Art. carotis injiziert, eine ziemlich starke Verengerung der Gefäße der Nase hervorrufen; bei der Einverleibung derselben Dosis in die Femoralvene wirkt sie 5—6 mal schwächer. Das Adrenalin bewirkt, in Menge von 0,00 000001 g bei der intraarteriellen Anwendung noch eine deutliche Verengerung der Gefäße, während bei intravenöser Injektion überhaupt kein Effekt erzielt wird. Was die subkutane Einverleibung anbelangt, so bleibt sogar eine Dosis von 0,0005 g bei diesem Verfahren ohne jegliche Wirkung auf die Gefäße der Nase beim Hunde

Wovon hängt die gefäßverengernde Wirkung des Blutserums ab?

Nachdem ich mich von der Empfindlichkeit der Gefäße der Nase gegenüber dem Adrenalin und dem Blutserum überzeugt hatte, führte ich einige Versuche aus, um die Grundfrage aufzuklären, die mit der Adrenalinbestimmung im Blut im Zusammenhange steht, nämlich die Frage, ob man dem Adrenalin denjenigen Effekt zuschreiben kann, welchen man bei der Untersuchung des Blutserums erhält und auf Grund dessen wir auf einen größeren oder geringeren Adrenalingehalt in diesem Serum schließen können? Die Meinungen der Autoren gehen in dieser Frage schroff auseinander. Trendelenburg spricht die feste



Meinung aus, daß der größte Teil der gefäßverengernden Wirkung des Serums dem Adrenalin zugeschrieben werden muß, wobei er zum Beweise seiner Behauptung sich auf die Identität der Kurven bezieht, die mit dem Adrenalin und dem Blutserum erhalten werden. Jedoch konnte sich Seidenberger von einer derartigen Identität nicht überzeugen. Ebenso konnten auch Falta und Flemming, in jüngster Zeit auch Kahn, bei ihren Versuchen mit der Wirkung des Adrenalins und des Serums auf den Kaninchenuterus einen Parellelismus in dieser Wirkung nicht konstatieren: das Serum übte immer einen erregenden Einfluß auf den Tonus und die Peristaltik des Uterus aus; unter der Wirkung des Adrenalins auf dasselbe Uterusstückchen erhielt man zuweilen einen deprimierenden Effekt.

Falta und Flemming sprechen eine Reihe von theoretischen Erwägungen in bezug auf die Möglichkeit des Adrenalingehalts im Blut peripherischer Gefäße aus. Die geringe Menge des Adrenalins, welche in die Nebennierenvene gelangt, wird im rechten Herzen sehr stark verdünnt; aus diesem Grunde muß das Blut der peripherischen Arterien, im Vergleich zur Nebennierenvene, eine nur unbedeutende Adrenalinmenge enthalten. Im Blut peripherischer Venen fehlt das Adrenalin ganz oder seine Menge ist äußerst gering. Währenddessen haben Falta und Flemming, indem sie die Wirkung des arteriellen und venösen Serums auf den Kaninchenuterus verglichen, gefunden, daß das venöse Serum eine stärkere Wirkung entfaltet als das arterielle. Auf Grund der oben angeführten Erwägungen und experimentellen Untersuchungen behaupten Falta und Flemming, daß die erregende Wirkung des Serums auf Organe, die vom sympathischen Nerv innerviert werden, nicht mit Sicherheit, wenigstens der größte Teil dieser Wirkung, dem Adrenalin zugeschrieben werden darf; sie wird durch andere Substanzen ausgelöst. Aus diesem Grunde müssen alle Schlußfolgerungen, zu denen man im Resultat der Untersuchungen des peripherischen Blutes auf den Adrenalingehalt gelangt, als unbegründet angesehen werden. Es müssen, sagen Falta und Flemming, neue Methoden gesucht werden und für die nächste Zeit ist es notwendig, mit arteriellem Blut zu arbeiten.

Trendelenburg dagegen behauptet, daß der Adrenalingehalt im Blute der peripherischen Venen und Arterien der gleiche sein muß. Die Zerstörung des Adrenalins im peripherischen Blutkreislauf geht seiner Meinung nach in sehr geringem Grade vor sich; die Hauptstelle dieser Zerstörung ist der Darm und die Drüsen des Magen-Darmtraktus (Langlois, Carnot, Josserand). Damit kann auch der Umstand erklärt werden, daß das Blut der Mesenterialvene eine viel schwächere, gefäßverengernde Wirkung besitzt als das Blut der entsprechenden Arterie, während zwischen dem Blut der Femoralarterie und Vene in dieser Beziehung kein merklicher Unterschied besteht.

Die Natur und die Herkunft der Substanzen, welche die Wirkung des Adrenalins simulieren, sind bis jetzt noch unaufgeklärt. Der Meinung von O'Connor zufolge dringen diese Stoffe ins Serum während der Blutgerinnung. Bei seinen Untersuchungen der gefäßverengernden Wirkung des Blutplasmas und des -serums fand er, daß die Wirkung des ersteren eine sehr geringe ist im Vergleich zum letzteren. Die Meinung O'Connors wird durch die Untersuchungen von Hirschfeld und Modrakowsky bestätigt, welche Forscher gezeigt haben, daß die roten Blutkörperchen bei ihrer Zerstörung Substanzen befreien, die auf die Gefäße des Frosches verengernd wirken. O'Connor verlangt, daß zukünftig bei der Blutuntersuchung auf den Adrenalingehalt nicht das Serum, sondern das Plasma angewandt wird.

Trendelenburg bestätigt in einer seiner späteren Mitteilungen die Beobachtungen O'Connors bezüglich der schwächeren Wirkung des Plasmas, behauptet aber auf Grund seiner eigenen Versuche, daß die Menge der sich bei der Blutgerinnung bildenden gefäßverengernden Substanzen immer ungefähr die gleiche ist, weshalb auch die normalen Sera die gleiche Wirkung auf die Froschgefäße ausüben.

Die Wirkung des Plasmas verhält sich nach Trendelenburg zur Wirkung des Serums immer wie $1 : 2^1/_2—3$. Deshalb behalten seine Endresultate, zu denen er auf Grund der Serumuntersuchung gelangt war, wenn auch keine absolute, so doch relative Bedeutung bei.

Nach Kahn verhält sich die Sache nicht so einfach, wie es O'Connor und Trendelenburg meinen. In der Tat besitzt das Serum eines und desselben Tieres, zu verschiedenen Zeiten genommen, sowie auch das Serum verschiedener Tiere ungefähr die gleiche Wirkung. Was das Plasma anbelangt, so entfaltet dasselbe in der größten Mehrzahl der Fälle eine schwächere gefäßverengernde Wirkung als das entsprechende Serum. Jedoch beobachtet man dieses durchaus nicht immer; jedenfalls besteht niemals eine solche Beständigkeit und Gesetzmäßigkeit in ihren Beziehungen, von denen Trendelenburg spricht ($1 : 2^1/_2$ bis 3). Sehr häufig ist die Wirkung des Plasmas etwas schwächer, als die des Serums, zuweilen aber unterscheiden sie sich in nichts voneinander. Kahn meint, daß seine Versuche nicht gestatten, den Wunsch auszusprechen, daß in zukünftiger Zeit man die Untersuchungen des Serums verwerfen könnte, um die Aufmerksamkeit ausschließlich auf das Plasma zu richten.

Untersuchungen am Blutplasma.

Ich habe vergleichende Untersuchungen des Plasmas und des Serums sowohl des arteriellen, als auch des venösen Blutes angestellt. Zur Gewinnung des Plasmas wurde dem Blute vor dessen Zentrifugierung eine Lösung von oxalsaurem Kalium im Menge von 0,1% zugesetzt.



Wie die Kontrolluntersuchungen zeigten, hat das oxalsaure Kalium in solchen minimalen Dosen (0,001 Kali oxalici in 1 ccm der Injektionsflüssigkeit) keinen Einfluß auf das Gefäßlumen. Trotzdem setzte ich bei meinen Vergleichsversuchen dem Serum immer eine entsprechende Menge oxalsauren Kalium zu.

Die Resultate meiner Untersuchungen waren folgende. Das Blutplasma, der Femoralarterie des Hundes entnommen, entfaltet immer eine stärkere gefäßverengernde Wirkung, als das Serum desselben Blutes; das Plasma des Blutes aus der Femoralvene dagegen wirkt meistenteils (aber nicht immer) schwächer als das Serum desselben Blutes. Was die vergleichende Wirkung des arteriellen und venösen Blutes anbelangt, so erweist sich das Plasma des arteriellen Blutes immer stärker als das venöse Plasma, das arterielle und venöse Serum haben ungefähr die gleiche Wirkung, obgleich das venöse Serum häufig stärker ist als das arterielle (Fig. 9, 10, 11).

Versuche mit der Zerstörung des Adrenalins durch Sauerstoff.

Ein anderes Verfahren, das zur Aufklärung der Frage des Adrenalingehaltes im Blut von verschiedenen Autoren angewandt wurde, besteht in der Zerstörung des Adrenalins durch Sauerstoff. Indem O'Connor durch das Blutserum einen Sauerstoffstrom durchleitete, fand er, daß trotz lange dauernder Durchleitung (im Laufe von 4 bis 6 Stunden), die Wirkung des Serums auf die Froschgefäße nicht im geringsten Grade schwächer wurde, während das dem Serum zugesetzte Adrenalin, sowie auch das Serum des Blutes aus der Nebennierenvene bei denselben Bedingungen ihre gefäßverengernde Fähigkeit verlieren.

Indem ich mir vornahm, die Versuche von O'Connor zu wiederholen, untersuchte ich vorerst, wie leicht es gelingt, das Adrenalin durch Sauerstoff zu zerstören. In der Literatur finden sich in bezug auf diese Frage ganz entgegengesetzte Angaben. Nach O'Connor wird bei Durchleitung von O im Laufe von 4—6 Stunden die gefäßverengernde Wirkung des Adrenalins vollkommen aufgehoben. Siegel fand bei Durchleitung von Sauerstof im Laufe von $2^1/_2$ Stunden durch Adrenalinlösungen (1: 2 Millionen und 1: 5 Millionen), daß deren Wirkung auf die Froschpupille absolut nicht abgeschwächt wird. Die Untersuchungen von Neujean ergaben, daß Adrenalinlösungen und ein Gemisch aus Adrenalin und Serum, durch welche im Laufe einiger Stunden ein Luftstrom durchgeleitet wurde, ihre Fähigkeit, den Blutdruck zu steigern, nicht verloren. Embden und Fürth fanden im Gegenteil bei Durchleitung von Luft im Laufe von 2 Stunden bei Körpertemperatur durch ein Gemisch aus defibriniertem Blut und Suprarenin, daß dieses Gemisch bei intravenöser Injektion eine Blutdrucksteigerung nicht hervor-

rief; die Zerstörung des Suprarenins schreiben die Autoren jedoch nicht dem Luftstrom, sondern der Alkalität des Blutes zu.

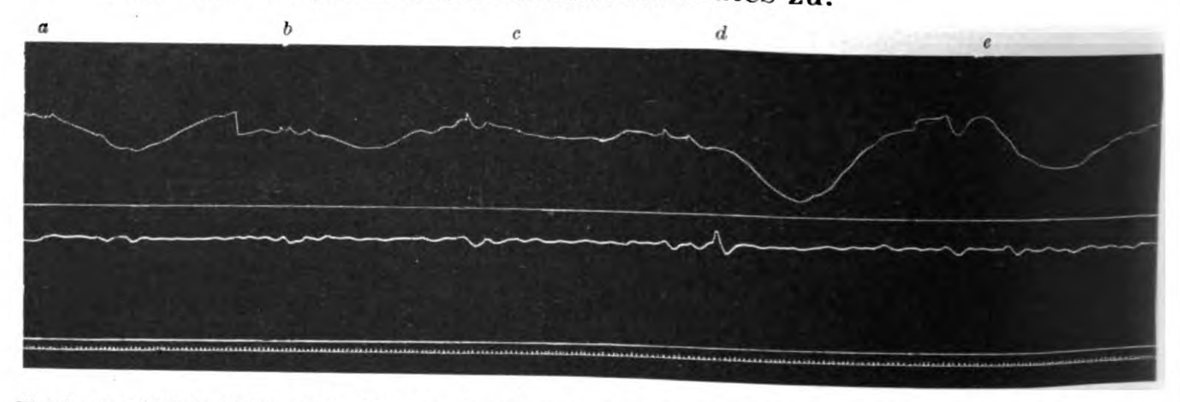


Fig. 9. *a* Adrenalin (1:20 Mille). *b* Venöses Serum (V. femoralis) eines Hundes. *c* Venöses Plasma (V. femoralis) eines Hundes. *d* Arterielles Plasma (art. femor.) eines Hundes. *e* Arterielles Serum (art. femor.) eines Hundes.

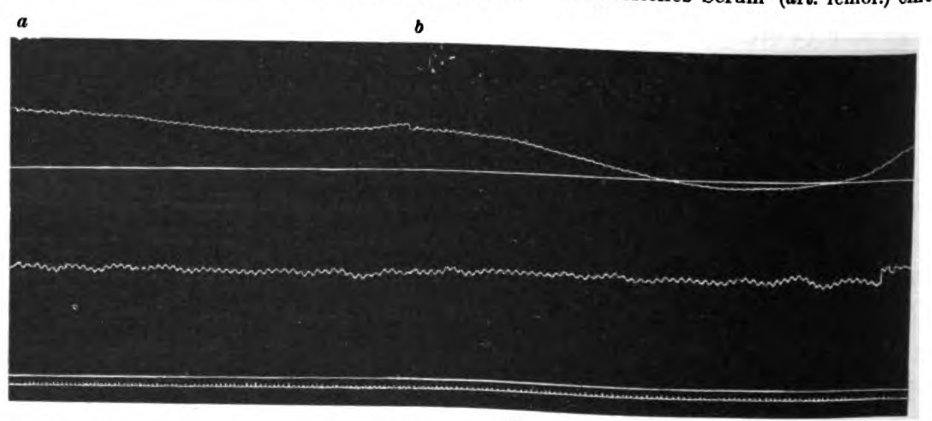


Fig. 10. *a* Arterielles Serum (A. fem.) eines Hundes. *b* Arterielles Plasma (A. fem.) eines Hundes.

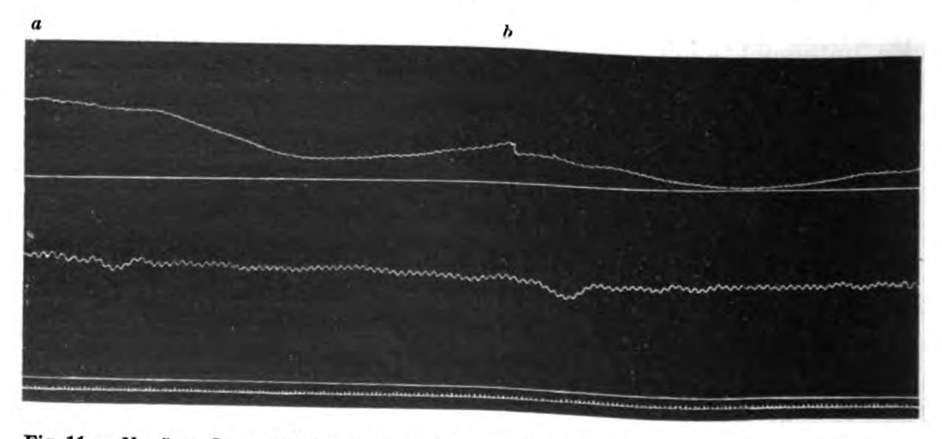


Fig. 11. *a* Venöses Serum (V. fem.) eines Hundes. *b* Venöses Plasma (V. fem.) eines Hundes.

Ich ließ eine Adrenalinlösung (1 : 100 000) in breitem unbedeckten Gefäß im Laufe von 1—2 Tagen bei Licht- und Luftzutritt stehen;

die Lösung nahm dabei eine intensive Rosafärbung an, jedoch konnte ich eine Abschwächung der Wirkung auf die Gefäße der Nase nicht konstatieren. In Lösungen schwächerer Konzentrationen (1 : 10000000, 1 : 100 000 000) macht sich schon bei einfachem Stehen in der Luft im Laufe von 24 Stunden eine Abschwächung der Wirkung des Adrenalins bemerkbar.

Bei Durchleitung von Sauerstoff durch Adrenalinlösungen (1 : 1000000, 1 : 10 000 000) wurden dieselben in Menge von 5 ccm in kleine Reagensgläschen gegossen, welche für die Defibrinierung des Blutes dienen; die Versuche wurden bei Zimmertemperatur ausgeführt, die Schnelligkeit des Sauerstoffstromes durch die Menge von Gasbläschen bestimmt, die sich in einer Minute bilden; bei meinen sämtlichen Versuchen mit dem Adrenalin und Serum betrug diese Schnelligkeit 80—100 Bläschen in einer Minute.

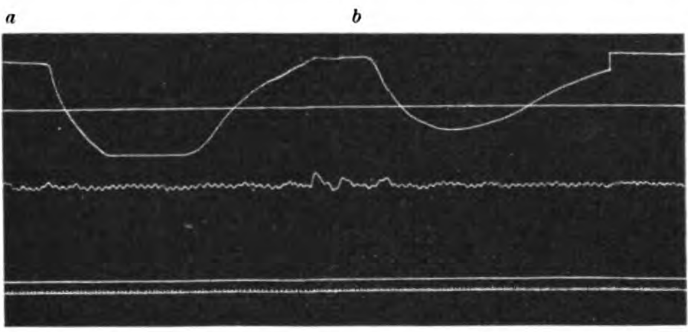


Fig. 12. *a* Adrenalin (1:1 Mill.) ohne Durchleitung von Sauerstoff. *b* Adrenalin (1:1 Mill.) nach Durchleitung von Sauerstoff im Laufe von 18 Stunden.

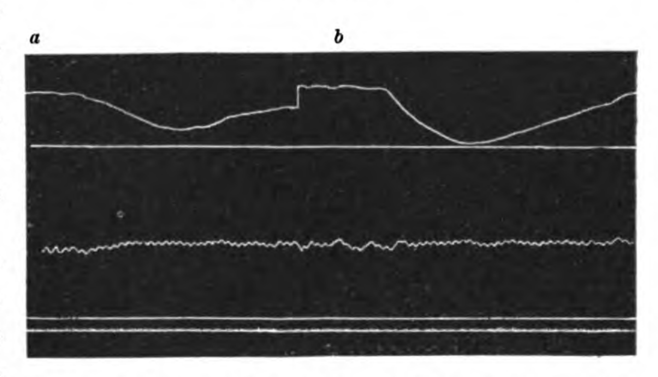


Fig. 13. *a* Adrenalin (1:10 Mill.) nach Durchleitung von O im Laufe von 5 Stunden. *b* Adrenalin (1:10 Mill.) ohne Sauerstoff.

Die Versuche ergaben, daß bei Durchleitung von O im Laufe von 2 Stunden, beide Adrenalinlösungen ihre Wirkung auf die Gefäße der Nasenhöhle absolut nicht verlieren. Bei Durchleitung von Sauerstoff im Laufe von $5^1/_2$ Stunden, ergab die Lösung 1 : 1 000 000 keine Abschwächung der Wirkung, während die Lösung 1 : 10 000 000 bemerkbar schwächer wurde. Bei Durchleitung im Laufe von 18 Stunden erwies es sich, daß die Lösung 1 : 1 000 000 in ihrer Wirkung zum mindesten um 2—3 mal schwächer geworden war (Fig. 12, 13).

Parallelversuche mit dem Blutserum ergaben folgende Resultate. Die Durchleitung von Sauerstoff im Laufe von 2 Stunden rief gar keine Veränderung in der Wirkung weder des arteriellen, noch des venösen Serums hervor. Nach der Durchleitung aber im Laufe von $5^1/_2$ Stunden,



besonders aber im Laufe von 18 Stunden, wurde das arterielle Serum zweifellos schwächer, während die Wirkung des venösen keine merklichen Veränderungen aufwies. Das Blutserum aus der Nebennierenvene eines Hundes wurde nach O-Durchleitung im Laufe von 18 Stunden bedeutend schwächer in seiner Wirkung (2—3 mal) (Fig. 14, 15, 16).

Obgleich die Anzahl der von mir ausgeführten Versuche auch nicht so groß ist, um irgendwelche endgültige Schlüsse zu erlauben, so gestatten sie mir doch im Verein mit den Untersuchungen von O'Connor, Kahn, Falta und Flemming einige Sätze in bezug auf die Grundfrage aufstellen zu können, die von vornherein bei der Blutuntersuchung auf den Adrenalingehalt aufkommt. Die gefäßverengernde Wirkung des arteriellen Blutes, sowohl seines Plasmas als auch seines Serums kann, wenigstens in ihrem größeren Teil, augenscheinlich mit einem gewissen Recht dem Adrenalin zugeschrieben werden. Und in der Tat erwies sich in meinen Versuchen das Plasma des arteriellen Blutes nicht schwächer, ja sogar stärker als das betreffende Serum; bei lange dauernder Durchleitung von Sauerstoff durch das arterielle Serum wird seine gefäßverengernde Wirkung ungefähr in demselben Maße abgeschwächt, wie wir es bei schwachen Adrenalinlösungen (1 : 10 000 000) beobachten. Anders verhält sich die Sache mit dem venösen Blut. Das venöse Plasma ist in den meisten Fällen schwächer als das venöse Serum; die Durchleitung von Sauerstoff durch das venöse Serum ruft keine merkliche Herabsetzung seiner Wirkung hervor. Aus diesem Grunde kann man nicht mit Sicherheit dem Adrenalin die gefäßverengernde Wirkung des venösen Serums zuschreiben — sie wird durch irgendwelche andere Substanzen hervorgerufen. Es ist möglich, daß diese Stoffe im venösen Serum nicht nur als Resultat des Blutgerinnungsprozesses auftreten, wie dies O'Connor annimmt, sondern auch als Produkte des Zellstoffwechsels. Es ist ja längst bekannt, daß einige Stoffwechselprodukte eine dem Adrenalin ähnliche Wirkung entfalten können. Unter anderem konnte ich bei Injektionen von verdünntem Harn in die Art. carotis eine merkliche Verengerung der Gefäße der Nasenhöhle beobachten.

Somit findet die Forderung Faltas und Flemmings, sich bei der Blutuntersuchung auf den Adrenalingehalt nicht des venösen, sondern des arteriellen Blutes zu bedienen, eine Bestätigung in meinen Versuchen. Durch diese Forderung jedoch wird selbstverständlich die klinische Verwertung dieser Untersuchungen in bedeutendem Maße eingeschränkt. Außerdem muß bemerkt werden, daß die Frage der Adrenalinbestimmung im Blut noch durch einen Umstand kompliziert wird. Höchstwahrscheinlich haben wir es im Blut nicht nur mit Adrenalin allein zu tun, sondern mit Produkten der Tätigkeit auch anderer Drüsen mit innerer Sekretion. In Hinsicht des innigen Zusammenhanges, welcher zwischen diesen Drüsen besteht, ist es nicht ausgeschlossen, daß



die Anwesenheit im Blut dieser oder jener Hormone auf das Resultat der Adrenalinbestimmung nicht ohne Einfluß bleibt. Wie bekannt, steigert der Extrakt aus der Hypophysis cerebri die Empfindlichkeit des

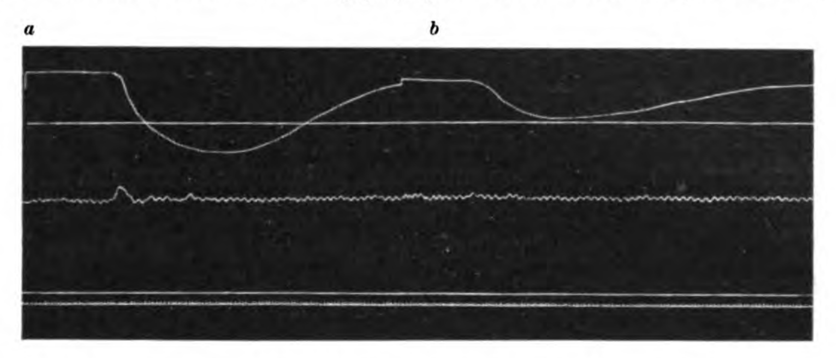


Fig. 14. *a* Serum der Nebennierenvene eines Hundes ohne Durchleitung von Sauerstoff. *b* Serum der Nebennierenvene eines Hundes nach Durchleitung von O (18 Stunden).

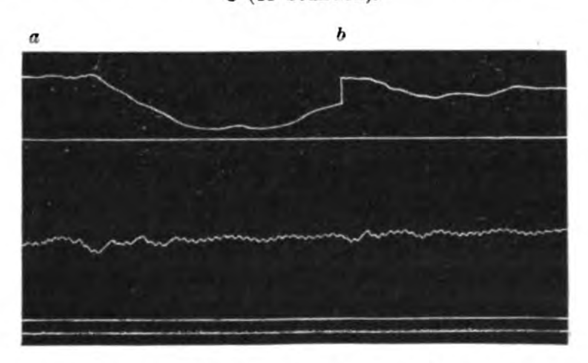


Fig. 15. *a* Serum der Femoralarterie eines Hundes ohne Durchleitung von O. *b* Serum der Femoralarterie eines Hundes nach Durchleitung von O (18 Stunden).

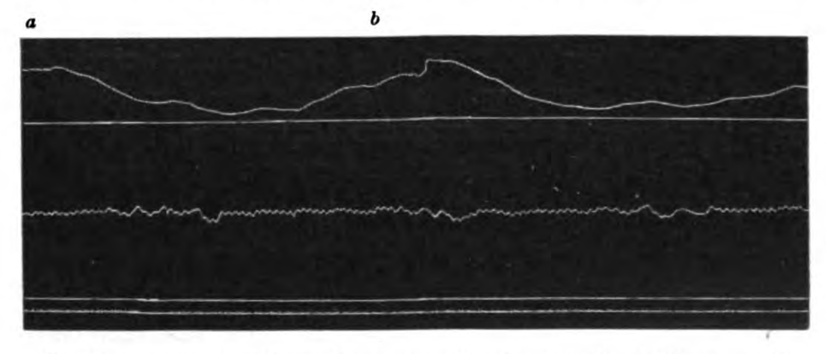


Fig. 16. *a* Serum der Femoralvene eines Hundes ohne Durchleitung von O. *b* Serum der Femoralvene eines Hundes nach Durchleitung von O (18 Stunden).

Organismus gegenüber dem Adrenalin (Gottlieb, Kepinoff); somit muß eine schwache Adrenalinlösung in Gegenwart von Hypophysin eine verhältnismäßig starke Wirkung ausüben. Dies alles zeigt nun, wie vorsichtig man die Resultate der Blutuntersuchung auf seinen



Adrenalingehalt beurteilen muß; augenscheinlich können wir auf Grund dieser Untersuchungen gegenwärtig noch keine sicheren Schlüsse in bezug auf den Zustand der funktionellen Tätigkeit des chromaffinen Systems ziehen.

Zum Schluß dieser Arbeit halte ich es für meine Pflicht, dem hochverehrten Prof. A. B. Vogt meinen innigsten Dank auszusprechen sowohl für die Erlaubnis, in seinem Laboratorium zu arbeiten, als auch für das meiner Arbeit entgegengebrachte Interesse; Herrn Dr. F. A. Andrew bitte ich ebenfalls, meinen wärmsten Dank entgegenzunehmen für seine Hilfe bei den Versuchen und seine wertvollen Ratschläge bei der Ausführung der vorliegenden Arbeit.

Zusammenfassung.

1. Die neue, von mir empfohlene Methode der Adrenalinbestimmung mit Hilfe der Gefäße der Nasenhöhle bei einem lebenden Hunde besteht darin, daß die zu untersuchende Flüssigkeit in der Menge von 1 ccm mit einer Pravazspritze in die Art. carotis eines curarisierten Hundes durch eine, in einen der Seitenäste dieser Arterie eingeführte Kanüle injiziert wird. Die Nasenhöhle wird vorerst von der äußeren Luft mittels Wattetampons isoliert, welche die Nasenöffnungen von hinten (choanen) und von vorne fest verschließen; in eine der vorderen Nasenöffnungen (und zwar derjenigen Seite, an welcher die zu untersuchende Flüssigkeit injiziert wird) wird eine gebogene Glasröhre eingeführt, welche die betreffende Nasenhälfte mit Hilfe eines Gummischlauches mit einer kleinen Membran des Mareyschen Apparates verbindet. Das in die Art. carotis injizierte Adrenalin zirkuliert mit dem Blute in den Gefäßen des Nasenraumes und entfaltet seine Wirkung unmittelbar auf die Endigungen des sympathischen Nerven in diesen Gefäßen, indem es deren mehr oder weniger starke Verengerung hervorruft. Die Verengerung der Gefäße (resp. die Vergrößerung des Volumens der Nasenhöhle resp. die Herabsetzung des Luftdrucks), ruft den Abfall des schreibenden Hebels der Membran hervor und wird auf der sich drehenden Trommel des Kymographen in Form einer absteigenden Kurve registriert. Die Erweiterung der Gefäße des Nasenraumes (resp. die Verkleinerung des Volumens dieses Raumes resp. die Steigerung des Luftdrucks) bewirkt ein Emporheben des schreibenden Hebels und gibt eine aufsteigende Kurve. Die Höhe der Kurve ist der Konzentration der Adrenalinlösung proportionell.

2. Die Adrenalinbestimmung nach dieser Methode wird unter solchen Bedingungen ausgeführt, die denjenigen nahe sind, unter welchen das Adrenalin seine Wirkung auf die Gefäße im normalen, physiologischen Zustande des Organismus entfaltet.

3. Die gegebene Methode ist sehr empfindlich; mit ihrer Hilfe ge-

lingt es, das Adrenalin in Lösungen von 1 : 100 Millionen und sogar 1 : 300 Millionen zu bestimmen; somit ist dieses Verfahren für die Adrenalinbestimmung im Blute peripherischer Gefäße vollkommen anwendbar.

4. Das Blut der peripherischen Gefäße des Hundes, sowohl dessen Plasma, als auch das Serum, erzeugt eine merkliche Verengerung der Gefäße des Nasenraumes beim Hunde.

5. Das Serum des der Cubitalvene der Kinder entnommenen Blutes, welche an Scharlach und Diphtherie leiden, ruft ebenfalls eine merkliche Verengerung der Gefäße der Nasenhöhle beim Hunde hervor.

6. Das Serum des der Nebennierenvene eines Hundes und der Vena cava inferior eines Kaninchens entnommenen Blutes übt auf die Nasengefäße des Hundes eine viel stärkere Wirkung aus, als das Serum des peripheren Blutes.

7. Das Plasma des der Art. femoralis beim Hunde entnommenen Blutes wirkt auf die Nasengefäße stärker, als das Serum desselben Blutes; das Plasma des der Vena femoralis beim Hunde entnommenen Blutes übt im Gegenteil eine schwächere Wirkung aus, als das Serum desselben Blutes. Schwache Adrenalinlösungen (1 : 10 Millionen und 1 : 1 Million), das Serum des der Nebennierenvene sowie auch das der Art. femoralis entnommenen Blutes werden in ihrer Wirkung nach vorläufiger Durchleitung (18 Stunden) von Sauerstoff merklich abgeschwächt; und umgekehrt, verändert sich die Wirkung des Serums, das der Vena femoralis entnommen wurde nach Durchleitung von Sauerstoff durch dasselbe gar nicht. Daraus kann der Schluß gezogen werden, daß die gefäßverengernde Wirkung des arteriellen Serums dem Adrenalin zugeschrieben werden muß; die Wirkung des peripheren venösen Blutes aber wird augenscheinlich durch irgendwelche andere Substanzen ausgelöst.

8. Die Frage über das Vorhandensein des Adrenalins im Blute peripherischer Venen muß im Hinblick auf ihre große Bedeutung für die klinische Untersuchung dringend gelöst werden.

Literaturverzeichnis.

1. Abelous, Soulie et Toujan, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1905.
2. Battelli, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1902, 30.
3. Biedl, Innere Sekretion. Wien 1910.
4. Bogomolez, A. M., Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **38**.

4a. — Zur Frage des mikroskopischen Baues und der pathologischen Bedeutung der Nebennieren im gesunden und kranken Organismus. Diss. Odessa 1909 (russ.).

5. Carnot et Yosserand, zit. nach Trendelenburg.
6. Comessatti, Deutsche med. Wochenschr. 1909, Nr. 13.
7. Zibulsky, Wiener med. Wochenschr. 1896, Nr. 6 u. 7.



8. Dreyer, zit. nach Tscheboksaroff.
9. Ehrmann, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **55** u. **53**.
10. Falta und Flemming, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 50.
11. Fränkel u. Allers, Biochem. Zeitschr. **18**. 1909.
12. Fränkel, A., Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **60**.
13. Gottlieb, zit. nach Kahn.
14. Hirschfeld, H. u. L., Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 31.
15. Hirschfeld, L. u. Modrakowsky, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 28.
16. Kahn, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 13.
16a. — Archiv f. d. ges. Physiol. **144**, Heft 5—10.
17. Langlois, zit. nach Trendelenburg.
18. Läwen, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **51**.
19. Magnus, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **50**.
20. Meyer, Zeitschr. f. Biol. **48**.
21. Moltschanoff, W., Die Nebennieren und deren Veränderungen bei Diphtherie. Moskau 1909 (russ.).
21a. — Zur Frage der Rolle der Nebennieren in der Pathologie und in der Therapie der Diphtherie und Infektionskrankheiten. Festschrift für Prof. Nikiforow. Moskau 1911 (russ.).
21b. — Jahrb. f. Kinderheilk. **75**.
22. O'Connor, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 27.
22a. — Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **67**.
23. Pissemsky, S. A., Russky Wratsch 1912, Nr. 8 (russ.).
23a. — Russky Wratsch 1913, Nr. 11 (russ.).
24. Salvioli u. Pezzolini, zit. nach Tscheboksarow.
25. Samelson, Zeitschr. f. Kinderheilk. **3**.
26. Schlayer, Deutsche med. Wochenschr. 1907, S. 1897.
27. Seidenberger, Experimentelle Untersuchungen über den Adrenalingehalt des menschlichen Blutes. Leipzig 1911.
28. Siegel, Über die Beeinflussung der Suprareinwirkung durch Sauerstoff und die Salze des Blutes. Bonn 1911.
29. Trendelenburg, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **63**.
29a. — Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 36.
30. Trendelenburg u. Bröking, Deutsches Archiv f. klin. Med. **103**.
31. Zanfrognini, Deutsche med. Wochenschr. 1909.
32. Watermann, Archiv f. d. ges. Physiol. **128**.
33. Wessely, Deutsche med. Wochenschr. 1909.
34. Meltzer, Deutsche med. Wochenschr. 1909.
35. Tscheboksaroff, M., Über die sekretorischen Nerven der Nebennieren. Kasan 1910 (russ.).
35a. — Russky Wratsch 1911, Nr. 23 (russ.).
36. Abramoff, S., Zeitschr. f. Immunitätsf. u. experim. Ther. **15**.
37. Kepinoff, Arch. f. exper. Pathologie und Pharmakol. **67**.
38. Tschalussoff, Newrologitschesky Wjestnik **17**.



Über eine Methode, Durchblutungsversuche der Leber am lebenden Tier anzustellen.

Von

C. Hirsch.

(Aus der medizinischen Klinik zu Göttingen.)

Mit 1 Textfigur.

(Eingegangen am 16. Juni 1913.)

Seit längerer Zeit beschäftigt mich das Problem der experimentellen Lebercirrhose.

Die vorliegenden Arbeiten aus diesem Gebiete der experimentellen Pathologie sind vorwiegend basiert auf Verengerungen der Ductus choledochus, Einführung toxischer Substanzen und Bakterien in das Gallengangssystem, Applikation von Giften per os oder subcutan (Icterogen Ehrlichs).

Vereinzelt findet man auch Injektionen in die Pfortader angegeben. Begreiflicherweise aber kann von kontinuierlich fortgesetzten Injektionen in Pfortaderäste zur Erzielung chronischer Leberschädigungen nicht die Rede sein.

Ich kam daher auf den Gedanken, die Milz durch seitlichen Bauchschnitt freizulegen und dieses Organ mit einem möglichst großen Teil seiner Oberfläche an die Bauchwand anzuheften und dort zu ausgedehnter flächenhafter Verwachsung zu bringen. Dadurch wird es möglich, durch Injektionen durch die Bauchwand in die festgelötete Milz die verschiedensten Substanzen via vena lienalis direkt in die Pfortader beziehungsweise Leber gelangen zu lassen.

Nachdem mir die Operation an drei Hunden glatt gelungen ist, kann ich sagen, daß sie keine besonderen Schwierigkeiten bereitet.

In Äthernarkose des Hundes: Seitlicher Bauchschnitt in der Milzgegend. Zurückklappen der Bauchdecken mit Haken. Kreisförmige Vernähung der Milzkapsel mit dem Peritoneum durch Catgut- oder Seideknopfnähte. Bestreichen der so fixierten und gegen die Bauchhöhle abgeschlossenen Milzoberflächenpartie mit verdünnter Jodtinktur behufs schnellerer Verwachsung mit dem Peritoneum. Schluß des



Bauchschnitts. Kenntlichmachen der Anheftungsfläche der Milz (zwecks leichten Auffindens bei den Injektionen) mittels Höllensteinzeichnung auf der rasierten Haut.

Folgende schematische Skizze (Fig. 1) möge die Situation erläutern.

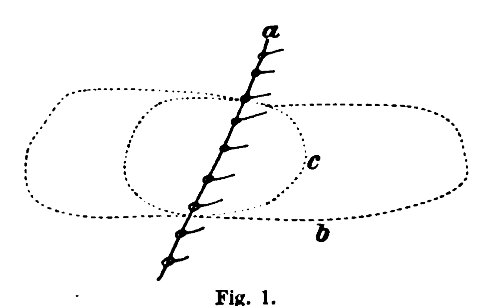


Fig. 1.
a = Bauchschnitt; *b* = Milz; *c* = Anheftung der Milz ans Peritoneum der Bauchwand.

Daß der Bauchschnitt auch längs der Milz geführt werden und dadurch eine noch größere Partie der Milz mit der Bauchwand zur Verwachsung gebracht werden kann, ist klar.

Da nach Ausführung dieser einfachen und bei sorgsamer Asepsis gefahrlosen Operation die Milz gleichsam zum „Trichter" wird für die einzuführenden Substanzen, die via Pfortader nach der Leber transportiert werden sollen, so erhellt ohne weiteres der Nutzen dieses Verfahrens für alle jene Fragen der Physiologie und experimentellen Pathologie, die zu ihrer Lösung einer „Durchblutung der Leber" bedürfen.

Die Bedeutung der Keimdrüsen für das Auftreten der Brunstveränderungen.

Von

Prof. Dr. **G. Schickele.**

(Aus der Universitätsfrauenklinik Straßburg i. Els.)

(Eingegangen am 16. Juni 1913.)

Die Bedeutung der Keimdrüse für die sekundären Geschlechtsmerkmale ist im Laufe der letzten Jahre erheblich eingeschränkt worden. Der Satz „propter ovarium mulier est" läßt sich heute nur noch zum Teil aufrecht erhalten. Es ist erwiesen, daß die sekundären Geschlechtsmerkmale nicht ausschließlich in direkter Abhängigkeit von der Keimdrüse stehen. Trotz angeborenen Defektes dieser Organe kann der übrige Körper normal sein und die sekundären Geschlechtsmerkmale im Laufe des Lebens in einer Entwicklung zeigen, die von der normalen nicht wesentlich abweicht. Auch eine frühzeitige Entfernung der Keimdrüsen hat ein Verschwinden dieser Merkmale nicht zur Folge, wenn auch einzelne unter ihnen sich zurückbilden (Brustdrüse) oder andere sich später nicht entwickeln. Die alte Anschauung, daß nach der Entfernung der Keimdrüse ein Umschlag in der Weise stattfindet, daß die sekundären Geschlechtsmerkmale des anderen Geschlechtes sich entwickeln, muß als unrichtig gelten. Eine derartige Beobachtung ist weder beim Tier noch beim Menschen erhoben worden. Von manchen Autoren wird auf Grund von Beobachtungen bei Hermaphroditen die Ansicht vertreten, daß die Anwesenheit der heterologen Keimdrüse einen protektiven Einfluß auf die sekundären Geschlechtsmerkmale ausübt (Halban, Neugebauer); der Beweis hierfür steht noch aus. Übrigens bedürfen wir seiner gar nicht, nachdem wir die sekundären Geschlechtsmerkmale trotz Defektes der Keimdrüse sich entwickeln sehen. Diese Verhältnisse gelten für die männliche wie für die weibliche Keimdrüse.

Entstehung und Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale im weiteren Sinne sind also nicht an die Anwesenheit der Keimdrüse gebunden. Trotzdem sind letztere für das Zustandekommen ganz bestimmter sexueller Merkmale, welche zur Fortpflanzung in direktester Beziehung stehen, unumgänglich notwendig. Ohne Keimdrüse keine Brunst, keine Menstruation. Bei angeborenem Fehlen oder künstlicher Entfer-

nung dieser Organe zu früher Zeit kommen die Brunst- und Menstruationsveränderungen nicht oder nicht mehr zustande, äußere und innere Genitalien bilden sich zurück. Zahlreiche Experimente haben dies immer wieder bestätigt und dies um so deutlicher, in je früherer Zeit die Keimdrüsen entfernt werden. Von der Richtigkeit dieser Tatsache habe ich mich bei Meerschweinchen, Hunden und Kaninchen überzeugen können. An dieser Stelle darf ich auch an die Beobachtung einer 37 jährigen Nullipara erinnern, bei der im 24. Lebensjahr eine beiderseitige Ovariotomie ausgeführt worden war. Bei dieser Pat. hatte sich in ganz langsamer Entwicklung eine hochgradige Atrophie der äußeren Genitalien ausgebildet, zugleich mit einer starken Schrumpfung dieser Teile (Kraurosis vulvae). (Die ausführliche Beschreibung s. Archiv f. Gynäkol. Bd. 97.) In zwei weiteren Fällen wurde nach der physiologischen Menopause eine Kraurosis vulvae und Schrumpfung der äußeren Genitalien beobachtet, allerdings in wesentlich geringerem Maße.

Derartige Beobachtungen werden durch weitere Versuche ergänzt, in denen nach Wiedereinpflanzung der Ovarien bei Tieren Brunstveränderungen und beim Menschen die Menstruation wieder auftraten (Halban, Morris, Pankow). Diese Fragen sind in ausführlicher Weise an niederen Tieren verfolgt worden. Die bekannten Untersuchungen von Nußbaum[1]) haben gezeigt, daß bei Fröschen nach der Kastration die Daumenschwielen und Vorderarmmuskeln atrophieren. Durch Implantation von Hoden oder Injektion von Hodensubstanz war ein erneutes Wachstum dieser Brunstorgane festzustellen. Diese Untersuchungen wurden von Harms[2]) bestätigt, ebenso neuerdings von Meisenheimer[3]). Letzterer konnte eine Regeneration der Daumenschwielen auch nach Injektionen von Ovarialsubstanzen beobachten, welche sich graduell nur wenig von den nach Einverleibung von Hodensubstanz erzielten Veränderungen unterschied. Harms hat solche Erfolge nicht erzielen können, er konnte jedoch beobachten, daß nach Einverleibung sowohl von Hoden als Ovarium der Umklammerungsreflex wieder erzeugt werden kann. Diesem Reflex hatte Steinach seine Aufmerksamkeit zugewandt. Er zeigte, daß nach Kastration männlicher Frösche der Umklammerungstrieb vollständig verschwindet. Wird dem Tiere aber Hodensubstanz beigebracht, dann ist der Reflex schon 12—24 Stunden später wieder auslösbar und klingt nach 3—4 Tagen allmählich bis zum gänzlichen Erlöschen wieder ab. Eine zweite Injektion kann den Reflex wieder auslösen. Die Einverleibung von Nervensubstanz brünstiger Männchen ruft ebenfalls bei kastrierten Fröschen einen starken Umklammerungstrieb hervor. Die Injektion von Extrakten

[1]) Archiv f. d. ges. Physiol. **126**.
[2]) Archiv f. d. ges. Physiol. **133**.
[3]) Exper. Stud. z. Soma- u. Geschlechtsdifferenzierung. 2. Beitrag. Jena 1912.

anderer Organe (Magen, Muskel, Leber) verlief stets negativ, nur Ovarialsubstanz vermochte den Umklammerungstrieb zu erzeugen, wenn auch in geringerem Maße und nicht so regelmäßig wie Hodensubstanz. Die mit letzterer erzielten Erfolge waren aber nur möglich, wenn Hodenextrakte brünstiger Tiere einverleibt wurden. Die Injektion von Hodensubstanz eines nicht brünstigen Männchens hat keinen Einfluß auf den Umklammerungsreiz.

Nach diesen Versuchen dürfen wir also annehmen, daß im Hoden und ebenso im Ovarium gewisse Substanzen vorhanden sind, welche bestimmte Brunstveränderungen bei männlichen Tieren auslösen können, selbst wenn diese Tiere vorher kastriert worden sind. Diese Beobachtungen kann ich durch eigene Versuche ergänzen. Ohne die eben zitierten Arbeiten zu kennen, war ich von meinen Versuchen über gefäßerweiternde Substanzen in den innersekretorischen Drüsen zu der Vermutung gekommen, daß, wie in der weiblichen, so auch in der männlichen Keimdrüse Stoffe vorhanden sein könnten, welche in gleicher Weise Brunstveränderungen im Bereiche der Genitalien auszulösen imstande sind.

Die subcutane Injektion von alkoholischem Ovariumextrakt (in physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen) ruft bei weiblichen Tieren außerhalb der Brunstzeit Rötungen im Bereiche des Introitus vulvae hervor. Um die etwaige Wirkung der Ovarien auszuschalten, wurden die Versuche an kastrierten Kaninchen und Hündinnen ausgeführt. Nach einem Zeitraum von 2—3 Wochen, wobei jeden zweiten Tag 2—5 ccm des Extraktes subcutan injiziert wurden, entstand eine deutliche Rötung der Conjunctiven, des Introitus vulvae, mit Schwellung der Umgebung und starker Rötung der Vaginalschleimhaut, nebst schleimigem Abgang. Die genauere Beschreibung der Versuche und farbige Photographien finden sich im Archiv f. Gynäkol. Bd. 97. Die Farbenphotographien wurden auf der Naturforscherversammlung in Karlsruhe demonstriert.

Bei der Hündin des Falles 3 (a. angg. O.) trat im Laufe des Februar 1912 (die Versuche waren im Laufe der Monate Juli und August 1911 ausgeführt worden) spontan dieselbe Veränderung im Bereiche der äußeren Genitalien auf, wie seinerzeit nach der Injektion und wie bei normalen Tieren, die in dieser Jahreszeit brünstig wurden. Nachdem nun Ende desselben Monats diese Veränderungen verschwunden waren und im Laufe der nächsten Monate, insbesondere im folgenden Frühjahr sich nicht wiederholten, erhielt das Tier im Laufe des Juni 1912 täglich 5 ccm von in physiologischer Kochsalzlösung aufgenommenem alkoholischem Hodenextrakt subcutan. Nach etwa 2 Wochen fing das Tier an zu husten, wie früher nach der Injektion von Ovariumextrakt; dann trat langsam eine Rötung der Conjunctiven auf, und im Laufe der folgenden Tage (vom 1. Juli ab) zeigten sich dieselben hyperämischen

Veränderungen im Bereiche der äußeren Genitalien, Schwellung und Abgang von Schleim, wie im Jahre zuvor nach Verabreichung von Ovarialextrakt. Anderthalb Wochen nach Beendigung der Injektionen fing die Hyperämie an zurückzugehen, Ende Juli war die Schleimhaut des Introitus abgeblaßt und in demselben Zustand wie vor Beginn des Versuches.

Derselbe Versuch wurde bei einer zweiten Hündin ausgeführt (Hund D). Dieses Tier war im Alter von 6 Wochen kastriert worden (10. VII. 11). Vom 14. VI. 12 ab erhielt das Tier täglich eine subcutane Injektion von Hodenextrakt (dasselbe Präparat, das beim vorigen Hunde angewendet wurde). Nach 3 Wochen waren die Conjunctiven beiderseits gerötet, und es entwickelte sich im Laufe der nächsten 8 Tage dieselbe Rötung und Schwellung der äußeren Genitalien wie bei dem ersten Versuchstier. Es wurde beobachtet, daß dieses Tier weniger hustete als das vorhergehende, und daß nach Aussetzen der Injektion die Veränderungen in den äußeren Genitalien sich rascher zurückbildeten als bei dem ersten Tiere, so daß nach 8 Tagen der vor der Verabreichung von Hodenextrakt vorhandene Zustand der äußeren Genitalien wiederhergestellt war.

Dieses zweite Tier erhielt Mitte August und erste Hälfte September täglich subcutane Injektionen von alkoholischem Hypophysisextrakt (Vorderlappen). Nach 4wöchiger Verabreichung war eine mäßige Rötung des Introitus und der Vaginalschleimhaut vorhanden, die jedoch hinter den am 1. Juli beobachteten Veränderungen wesentlich zurückblieb.

Ein Versuch, mit Mammaextrakt entsprechende Veränderungen zu erzielen, schlug fehl. Die Hündin Nr. 7 war im Alter von 3 Wochen kastriert worden; das Tier erhielt von Mitte Juli 1912 ab täglich eine subcutane Injektion von alkoholischem Mammaextrakt in wässeriger Lösung (Rind). Nach 4 Wochen waren nennenswerte Veränderungen im Bereiche der äußeren Genitalien nicht nachzuweisen. Derselbe Mißerfolg wurde bei 2 Meerschweinchen beobachtet. Zwei weibliche Meerschweinchen wurden im Alter von 2 Monaten kastriert (anfangs Februar 1912). Vom 15. VII. 12 ab erhielt das eine Tier jeden zweiten Tag 1 ccm Ovariumextrakt (in kochendem Alkohol bereitet und in physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen) in subcutaner Injektion; das zweite Tier in derselben Weise 1 ccm Hypophysisextrakt (Vorderlappen). Bis Ende August waren deutliche Veränderungen im Bereiche der äußeren Genitalien nicht aufgetreten.

Soweit mir bekannt, sind derartige Versuche an kastrierten Säugetieren zur Untersuchung der Brunstverhältnisse noch nicht ausgeführt worden. Bei mehreren seiner nicht kastrierten Versuchstiere notiert



Starling[1]), daß nach Injektion von Foetus- und Placentaextrakten (physiologische Kochsalzlösung) neben einer Hypertrophie der Milchdrüsen Zeichen der Brunst im Bereiche der Vulva und Hyperämie des Uterus beobachtet wurden. Bei Aschner und Grigoriu[2]) findet sich eine ähnliche Bemerkung. Marshall und Joly[3]) haben nach Injektion von Ovariumextrakt brünstiger Tiere bei nichtbrünstigen schon kurze Zeit nach der Injektion eine leichte Schwellung und Rötung der Vulva auftreten sehen. Am 6. Tage waren diese Veränderungen schon verschwunden. Ein ähnliches Ergebnis erhielten sie nach Injektion von Blutserum einer brünstigen Hündin bei einem nichtbrünstigen Tiere. Die mit Ovariumextrakt nicht brünstiger Tiere vorgenommenen Versuche verliefen vollständig negativ.

Aus meinen mitgeteilten Versuchen geht hervor, daß ebenso wie Ovarium- auch Hodenextrakt beim kastrierten weiblichen Tier die bekannten Brunstveränderungen im Bereiche der äußeren Genitalien auslösen kann. In geringerem Maße gilt dies für Extrakte des Hypophysisvorderlappens. Aus äußeren Gründen hatte ich keine Gelegenheit, diese Versuche mit Extrakten anderer Organe und innersekretorischer Drüsen fortzusetzen, halte es aber für möglich, daß ähnliche Veränderungen auch mit solchen Extrakten (Schilddrüse, Nebenniere placenta u. a.) erzielt werden können. Diese Hyperämie ist übrigens nicht nur auf die äußeren Genitalien beschränkt, sondern auch, wie es sich bei Sektionen zeigt, besonders am Uterus und in geringerem Grade an den Organen des kleinen Beckens und der nächsten Umgebung nachzuweisen. Bei allen Tieren, bei denen der Versuch positiv ausfiel, ist jedesmal eine starke Rötung der Konjunktiva bemerkt worden; bei einer Hündin (Fall 3) verriet sich der Beginn des Erfolges schon mehrere Tage vorher durch ein intensives und häufiges Husten (Hyperämie der oberen Luftwege). Diese Versuche lassen sich an die Seite der Beobachtungen von Meisenheimer und Steinach stellen, sie zeigen wie jene Experimente, daß die in den Ovarien enthaltenen Substanzen, welche Brunstveränderungen auslösen, für diese Organe nicht spezifisch sind, sich vielmehr auch in der männlichen Keimdrüse finden, in geringerem Maße auch in dem Hypophysisvorderlappen, und daß sie nicht arteigen sind. Endlich geht aus meinen Beobachtungen hervor, daß zur Erzielung dieses Erfolges Organe brünstiger Tiere nicht notwendig sind; ich habe ausnahmslos Ovarien und Hoden nichtbrünstiger Tiere zur Herstellung der Extrakte verwendet. Allem Anscheine nach hat auch

---

[1]) Proc. Roy. soc. 1905.
[2]) Archiv f. Gynäkol. **94**.
[3]) Phil. transact. roy Soc. London, Ser. B. **198**.



Meisenheimer Organe nichtbrünstiger Tiere implantiert oder extrahiert, wenn dies auch in seiner Arbeit nicht besonders erwähnt ist.

Nachtrag.

Nach Abschluß dieser Arbeit erscheint eine Veröffentlichung von Aschner[1]), in der über brunstähnliche Veränderungen im Bereiche der Genitalien nach Injektion von Placentaextrakten berichtet wird. Die von Aschner innerhalb der Uterushörner beobachtete Hyperämie ist allerdings sehr intensiv, dürfte aber mit Rücksicht auf die starke blutgefäßerweiternde Wirkung der Placentaextrakte (vgl. Schickele, Biochem. Zeitschr. 38. Bd.) verständlich erscheinen.

[1]) Archiv f. Gynäkol. **99**.



Über die Herkunft der blutdrucksteigernden Substanz in der Hypophysis.

Von

Prof. Dr. G. Schickele.

(Aus der Universitätsfrauenklinik Straßburg i. Els.)

Mit 9 Textfiguren.

(Eingegangen am 16. Juni 1913.)

Trotz der zahlreichen Arbeiten über die Hypophysis und ihre Funktion sind wir über die Sekrete, welche diese Drüse produziert, und über den Ort, an welchem sie produziert werden, noch nicht im klaren. Es besteht nach wie vor der auffallende Gegensatz zwischen dem Vorderlappen mit seinem drüsigen Bau und dem Hinterlappen, der aus histologisch indifferenter Nervensubstanz besteht. Die Autoren, welche sich mit dem Bau und der Sekretion der Hypophysis beschäftigt haben, sehen bald die Fettkörperchen innerhalb der Zellen, bald ihre Granula, bald die Kolloidgebilde, welche vielfach zwischen den Zellen liegen, als Sekretionsprodukte der Drüse d. h. des Vorderlappens an. Diese Kolloidbestandteile sollen sich besonders in dem hinteren Abschnitt des Vorderlappens, in der Nähe der zwischen den beiden Lappen häufig vorkommenden Spalte befinden, welche den Rest der embryonalen Hypophysishöhle vorstellt. Hier findet man auch kleine bläschenförmige Gebilde, mit kubischem bis zylindrischem Epithel ausgekleidet, in deren Lumina die Kolloidsubstanz liegt. Die Ähnlichkeit mit den Kolloidbläschen der Schilddrüse ist groß. Diese Kolloidsubstanz kommt außerdem noch im Lumen von Kapillaren und frei im Gewebe vor, vorwiegend in der Nähe des erwähnten Spaltes. An Serienschnitten konnte Thaon[1]) feststellen, daß die Kolloidmasse außer in den Gewebsspalten z. B. in Gefäßen, zum anderen Teil in dem Lumen kleiner Bläschen liegt. Hier scheint die Substanz abgelagert zu werden. Aus der Beschreibung von Thaon geht hervor, das der Vorderlappen ein Kolloidsekret zu sezernieren scheint, daß einerseits in die Blutgefäße abgegeben, anderseits in Follikeln aufgespeichert wird. Eine ähnliche Auffassung vertritt Sivestrini[2]); Salvioli und Carraro[3]) dagegen

[1]) These de Paris 1907.
[2]) Riv. crit. clin. med. 1905.
[3]) Arch. ital. de Biol. 1908.



glauben, daß die wirksame Substanz in dem Hinterlappen enthalten ist (Literatur bei A. Biedl, Innere Sekretion). Wenn der experimentelle Beweis hierfür noch nicht geliefert ist, so liegt dies wohl an der Unmöglichkeit, das drüsige Gewebe von der Schicht, in der diese Follikel sich befinden, zu trennen.

Die mit Hypophysisextrakten angestellten Versuche haben diese Frage bis jetzt nicht klären können. Oliver und Schäfer haben ursprünglich mit Extrakten des ganzen Organs gearbeitet und auf diese Weise die Blutdrucksteigerung zum ersten Male nachgewiesen. Howell wies dann nach, daß diese Wirkung dem Extrakt des Hinterlappens zukommt. Durch ihn und später durch Schäfer und Vincent ist festgestellt worden, daß eine zweite Injektion entweder wirkungslos ist oder eine Blutdrucksenkung hervorruft. Diese depressorisch wirkende Substanz wurde durch Extraktion mit absolutem Alkohol, Aufnahme des Rückstandes in Äther und Lösung in physiologischer Kochsalzlösung gewonnen. Die durch sie bewirkte Senkung ist von geringer Dauer und wohl durch periphere Gefäßerweiterung hervorgerufen. Neben den erwähnten Wirkungen zeigten die Hypophysisextrakte noch eine Beeinflussung der Herztätigkeit, eine Verlangsamung der Schlagfolge und gleichzeitige Vergrößerung der Amplitude. Eine tiefe Blutdrucksenkung, die nach weniger als einer Minute wieder zur Norm zurückging, erzielten Falta und Ivcovic[1]) mit einem Extrakt aus dem drüsigen Teil der Hypophysis. Diese Senkung konnte durch nachträgliche Injektion von Extrakt des Hinterlappens wieder ausgeglichen werden.

Bekannt ist weiter die Wirkung des Pituitrins auf die Muskulatur der Harnblase und des Uterus (v. Frankl-Hochwart und Fröhlich) und ebenso die nach der Injektion von Hypophysisextrakt gesteigerte Diurese.

Aus diesen kurzen Literaturangaben geht hervor, daß die blutdrucksteigernde Substanz nur in den Extrakten der Hypophysis in toto oder des Hinterlappens gefunden wurde, daß aber für die durch die histologische Untersuchung begründete Auffassung, daß der Vorderlappen die wirksame Substanz bildet, Belege bis jetzt fehlen. Ich glaube in der Lage zu sein, diese Lücke bis zu einem gewissen Grade wenigstens auszufüllen. Meine Versuche wurden ausschließlich mit Hypophysen vom Rind ausgeführt. Zur Histologie möchte ich bemerken, daß der Nachweis einer Markschicht in der Nähe der beim Rind meistens vorhandenen Spalte (Hypophysishöhle) sehr häufig nicht gelingt. Kleine Kolloidmassen finden sich wohl zwischen den Zellen des Vorderlappens, und zwar häufiger in der Nähe der erwähnten Spalte; Follikelbläschen konnte ich jedoch nicht immer nachweisen; wohl aber fiel oft die Erweiterung der Kapillaren in der nächsten Umgebung der Spalte auf,

[1]) Berliner klin. Wochenschr. 1909.



in deren Lumen nicht selten Kolloidsubstanz vorhanden war. Sehr häufig fand sich aber zwischen den gelegentlich in kleinen Häufchen oder Strängen angeordneten Zellen des Vorderlappens in der Nähe der Höhle fein geronnenes amorphes Material, das vielfach die Begrenzung der Höhle bildete und auch in den Hinterlappen sich fortsetzte. In der zwischen beiden Lappen liegenden Höhle findet man, schätzungsweise in 60—70%, eine Kolloidsubstanz, bald zähflüssig, bald von fast knorpelharter Konsistenz.

Die Autoren, welche über die Wirkung der Hypophysenextrakte gearbeitet haben, konnten nicht immer gleichmäßige Wirkung erzielen; ihre Angaben sind vielfach direkt widersprechend, trotzdem sie, soweit wir dies beurteilen können, die Extrakte in gleichmäßiger Weise hergestellt haben. Diese ungleichmäßige Wirkung von Extrakten, die immer auf dieselbe Weise gewonnen waren, ist mir auch mehrere Male begegnet, ohne daß ich in technischen Fehlern die Erklärung hätte finden können.

Eigene Versuche[1]).

I.

1. Die Wirkung des Preßsaftes (Buchnerpresse 3—400 Atmosphären) der ungetrennten frischen Hypophyse auf den Blutdruck ist nicht gleichmäßig. In der Mehrzahl der Injektionen konnte ich eine wesentliche Beeinflussung des Blutdruckes nicht erzielen (Kurve 1); trotzdem war manchmal eine deutliche Pulsverlangsamung vorhanden. In anderen Fällen trat nach der Injektion ein Anstieg des Blutdruckes auf, meistens mit einer gleichzeitigen Pulsverlangsamung, die aber zuweilen auch fehlte. Wohl ebensooft kam aber auch eine Blutdrucksenkung nach der Injektion zustande, meist ohne gleichzeitige Pulsverlangsamung. Dabei ist immer die Wirkung der ersten Injektion gemeint, nicht etwa die zweite oder dritte.

2. Bei der Extraktion von ungetrennten fein zerschnittenen frischen Hypophysen mit kochendem 95proz. Alkohol, nachfolgender Verdunstung desselben und Aufnahme des trockenen Rückstandes in physiologische Kochsalzlösung, wird die blutdrucksteigernde Substanz nicht zerstört. Die Injektion von 1 ccm eines derartigen Extraktes hat nach einer kurzen Senkung eine deutliche Erhöhung des Blutdrucks mit Pulsverlangsamung (von 120 auf 100) zur Folge. Die zweite Injektion wirkt in derselben Weise (s. Kurve 1).

II.

1. Die Extrakte des Hinterlappens der Hypophyse geben durch-

[1]) Alle Versuche sind im hiesigen physiologisch-chemischen Institut (Prof. Hofmeister) ausgeführt worden. Die Organe wurden frisch aus dem Schlachthause bezogen.



aus nicht immer eine gleichmäßige Blutdrucksteigerung, wie man dies nach den bisherigen Angaben erwarten sollte. Auch das im Handel befindliche Pituitrin versagt zuweilen, und zwar auch in der Weise, daß weder Blutdruckerhöhung, noch Pulsverlangsamung eintritt.

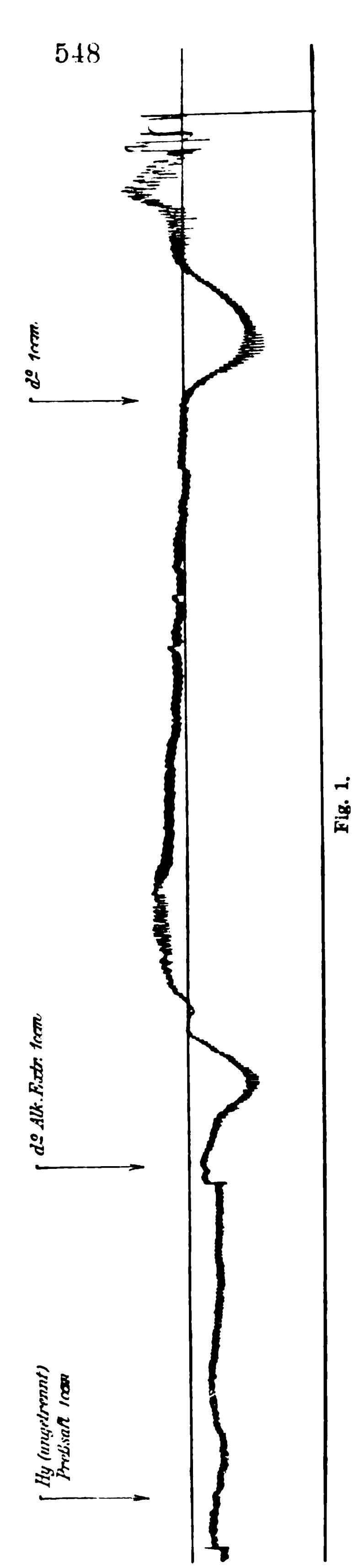


Fig. 1.

Wässeriges Extrakt des Hinterlappens, durch Zerreiben von frischem Material und Aufnahme in physiologischer Kochsalzlösung gewonnen, ergab oft keine typische Blutdrucksteigerung. Manchmal kam eine eigentümliche Kurve zustande, die sich dadurch auszeichnete, daß auf einen geringen und kurzdauernden Anstieg eine entsprechende Senkung des Blutdrucks folgte, mit der Besonderheit, daß auf der Höhe des Anstieges jedesmal eine deutliche, wenn auch geringe Pulsverlangsamung vorhanden war (vgl. Kurve 2, Versuch 67). Dieses Spiel wiederholte sich durch mehrere aufeinander folgende Injektionen und verlor sich bei Erhöhung der injizierten Dosis, um einer etwas mehr erhöhten, aber trotzdem zuweilen durch Senkungen unterbrochenen Kurve Platz zu machen; auch hier war auf der Höhe der Kurve eine Pulsverlangsamung vorhanden.

Fig. 2.

Konzentrierter Preßsaft[1]) des Hinterlappens hatte immer, nach der ersten Injektion wenigstens, eine Erhöhung des Blutdrucks, nebst deutlicher Pulsverlangsamung zur Folge. Dies scheint aber für auf andere Art hergestellte Extrakte nicht die Regel zu sein.

2. Mit kochendem Alkohol hergestellter Extrakt macht auch in mehreren aufeinanderfolgenden Injektionen eine geringe Blutdruckerhöhung, die auf stärkere Dosierung deutlicher wird und vor allem durch eine starke Pulsverlangsamung charakterisiert wird (Kurve 3, Versuch 67).

3. Der Rückstand des filtrierten alkoholischen Extraktes mit kochendem Wasser weiter extrahiert, besitzt eine, wenn auch nur geringe, blutdrucksteigernde, aber um so deutlicher pulsverlangsamende Wirkung (Kurve 4, Versuch 67). Diese Wirkung ist nicht konstant, die starke Pulsverlangsamung scheint zu fehlen oder geringer zu sein, wenn die Blutdruckerhöhung deutlicher ist.

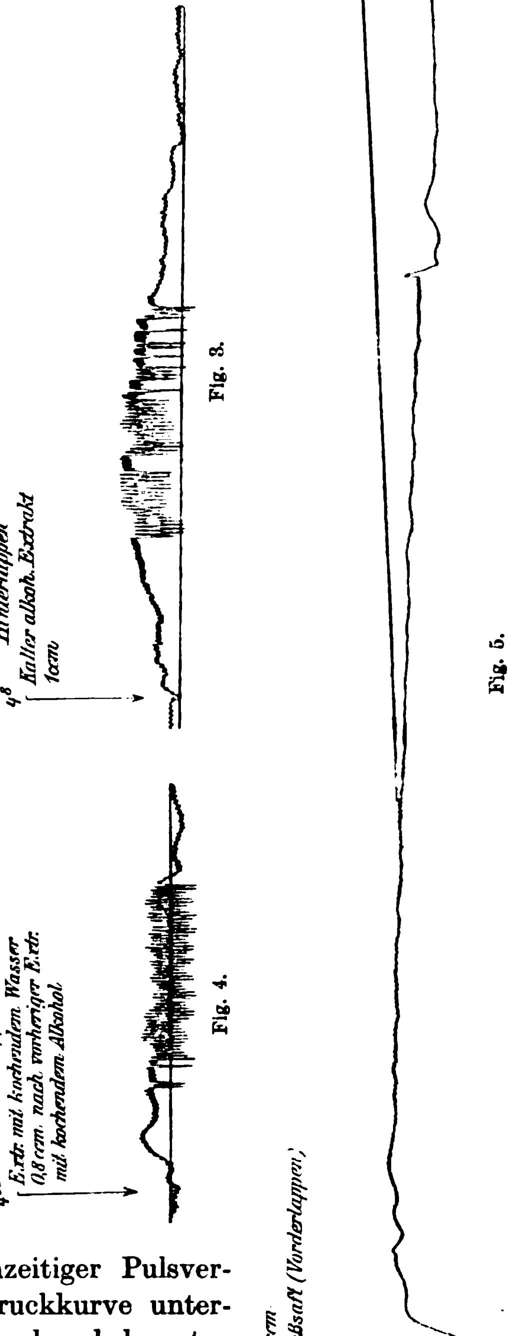


Fig. 3.
Fig. 4.
Fig. 5.

III.

In derselben Weise ist auch der Vorderlappen untersucht worden.

1. Der konzentrierte Preßsaft des Vorderlappens hatte meistens eine blutdrucksteigernde Wirkung mit gleichzeitiger Pulsverlangsamung (Kurve 5). Die Blutdruckkurve unterscheidet sich in keiner Weise von den bekannten

[1]) 10 ccm Preßsaft wurden rasch getrocknet, der Rückstand in 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen.



Pituitrinkurven; sie zeigt wie diese, nach dem anfänglichen Anstieg, eine entsprechende Senkung unter die Norm. Eigentümlich war, daß vielfach nicht nur die erste Injektion wirksam war, sondern auch mehrere nachfolgende wirksam blieben, wenn auch zuweilen erst bei erhöhter Dosis.

2. Die Extraktion des frischen Materials mit physiologischer Kochsalzlösung hatte keinen Erfolg; eine nennenswerte Beeinflussung des Blutdrucks blieb aus (Versuch 69).

3. Mit kaltem Alkohol hergestellte Extrakte haben keine wesentliche Wirkung, manchmal tritt eine Pulsverlangsamung zutage, die in rhythmischen Abständen durch eine Pulsbeschleunigung unterbrochen ist (Kurve 7).

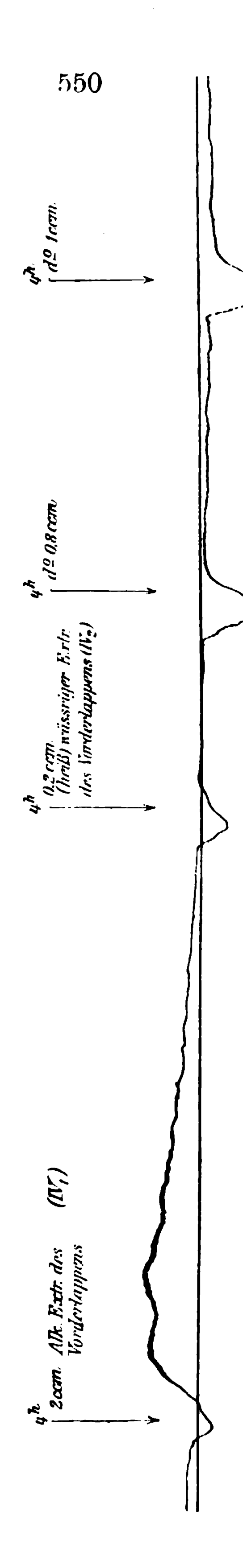


Fig. 6.

4. Heiß bereiteter wässeriger Extrakt kann eine kurzdauernde Blutdrucksenkung erzielen, ohne Pulsverlangsamung (Kurve 6, 2. Teil). Nachträgliche Extraktion mit kochendem Alkohol ergab eine deutliche Senkung des Blutdrucks um 30 mm mit gleichzeitiger Pulsverlangsamung (Versuch 61).

5. Ein mit kochendem Alkohol hergestellter Extrakt des Vorderlappens rief auch in mehreren aufeinanderfolgenden Injektionen eine deutliche Blutdruckerhöhung mit gleichzeitiger Pulsverlangsamung hervor (Kurve 6, 1. Teil, Versuch 69; 3. Injektion des alkoholischen Extraktes, 4 Uhr 38). Die nachfolgende Extraktion des Filterrückstandes mit kochendem Wasser kann nur eine vorübergehende Blutdrucksenkung erzielen, ohne wesentliche Pulsverlangsamung.

Die in Kurve 7 verzeichnete eigentümliche Schwankung von Pulsverlangsamung und -beschleunigung (kalte alkoholische Extraktion des Vorderlappens) wurde auch gelegentlich nach Extraktion des Vorderlappens mit kochendem Alkohol beobachtet ebenso mit heißem und kochendem Wasser. In dem Versuch 65 (Kurve 7) war dies besonders deutlich; die Kurve änderte sich auch nach zahlreichen Injektionen dieser verschiedenen Extrakte nicht und blieb ferner bestehen nach der Injektion in entsprechender Weise hergestellter Extrakte des Hinterlappens; selbst die Injektion

von Pituitrin konnte nur eine deutliche Pulsverlangsamung, aber nicht den bekannten Blutdrucksanstieg erzielen. Derartige Beobachtungen weisen wohl eher auf die wechselnde Empfänglichkeit verschiedener Versuchstiere hin, als auf die Unzuverlässigkeit der Extrakte. Viele Kurven zeigen vor dem Blutdruckanstieg die bekannte kurze Blutdrucksenkung mit gleichzeitiger Verlangsamung, zuweilen auch mit einem Stillstand der Atmung. Vor kurzem hat Pankow[1]) diesen Teil der Pituitrinwirkung untersucht und gezeigt, daß es sich dabei nicht um eine Vaguswirkung handelt.

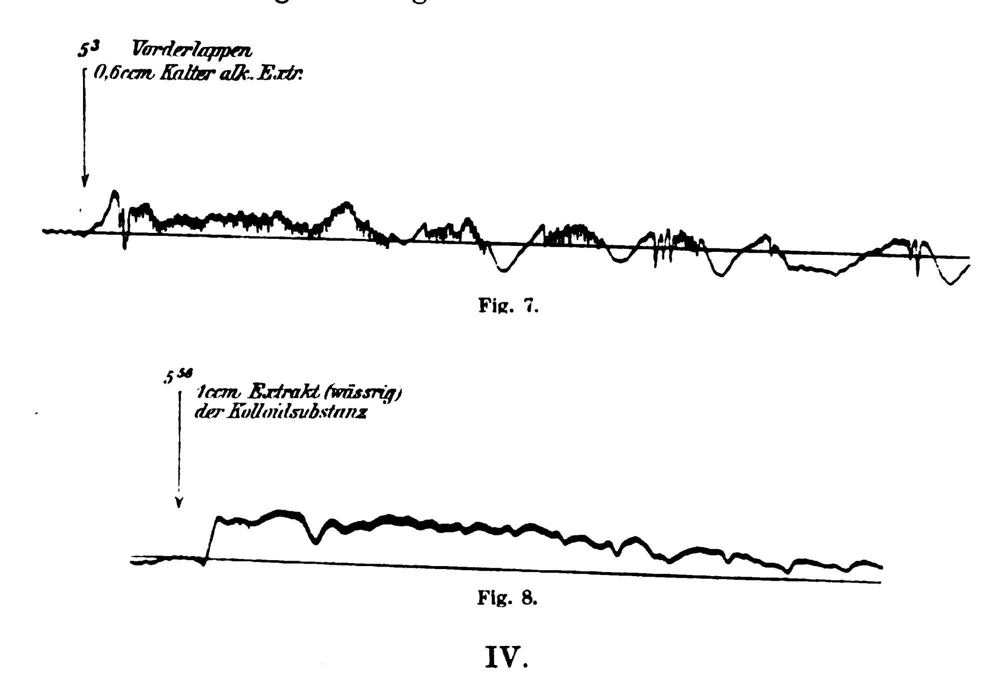


Fig. 7.

Fig. 8.

IV.

Zur Ergänzung der obenbeschriebenen Versuche wurde aus einer größeren Zahl von Hypophysen die Kolloidsubstanz aus der Hypophysishöhle gesammelt, welche sich zwischen Vorder- und Hinterlappen befindet. Soweit sie knorpelhart war, wurde sie im Mörser zerkleinert und fein zerrieben, mit der übrigen von zäher Konsistenz vermischt und getrocknet. Der Rückstand wurde in physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen und intravenös injiziert. Nach jeder Injektion trat eine deutliche, wenn auch geringe Blutdruckerhöhung mit geringer Pulsverlangsamung ein (Kurve 8, Versuch 68).

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die verschiedenen Extrakte der Hypophysis und ihrer Teile verschiedene Wirkungen entfalten. Da meine Extrakte alle in gleichmäßiger Weise hergestellt worden sind, lassen sich ihre Wirkungen miteinander vergleichen bzw. sich gegenüber-

[1]) Über die Wirkung des „Pituitrins" auf Kreislauf und Atmung. Archiv f. d. ges. Physiol. 147.



stellen. Die auf den Blutdruck wirkenden Substanzen werden durch Alkohol nicht zerstört; dies gilt sowohl für die blutdrucksteigernde als auch für die depressorisch wirkende. Die Pulsverlangsamung geht meistens gleichzeitig mit einer Blutdrucksteigerung einher; gelegentlich kann jedoch letztere fehlen oder nur sehr gering sein, eine Pulsverlangsamung oder trotzdem deutlich sein.

Am wichtigsten durfte der Nachweis erscheinen, daß eine Steigerung des Blutdrucks auch mit Extrakten aus dem Vorderlappen der Hypophysis erzielt werden kann. Dies gelingt am besten bei Extraktion mit kochendem Alkohol. Fast immer tritt gleichzeitig mit dem Anstieg eine deutliche Pulsverlangsamung ein. Die Kurve entspricht insofern der Pituitrinkurve (Extrakt des Hinterlappens) und ist von ihr nur graduell verschieden. Es ist nicht selten, daß nach der ersten auch weitere Injektionen eine Blutdrucksteigerung hervorrufen; immerhin ist diese Erscheinung zeitlich in der Weise beschränkt, daß nach 4—6 Injektionen die Wirkung abnimmt oder ganz ausbleibt.

Die aus der ungetrennten Hypophyse in derselben Weise hergestellten Extrakte liefern auffälligerweise sehr abweichende Wirkungen. Eine Erhöhung des Blutdrucks wurde nur selten verzeichnet und zwar mit oder ohne Pulsverlangsamung, eine Erniedrigung des Blutdrucks kam nur in wenigen Fällen zustande. Nach den meisten Injektionen blieb der Blutdruck im wesentlichen unverändert. Diese Beobachtung steht allerdings in einem gewissen Widerspruch mit den meisten bisherigen Angaben. Es läge nahe, diese Erscheinung in der Weise zu erklären, daß die pressorisch und depressorisch wirkenden Substanzen im Vorder- und Hinterlappen sich das Gleichgewicht halten, so daß meistens der Blutdruck nicht beeinflußt wird. Diese Erklärung kann allerdings nicht vollständig befriedigen, wenn man bedenkt, daß trotz der Anwesenheit einer depressorisch wirkenden Substanz die Extrakte des Hinterlappens meistens eine Blutdruckerhöhung hervorrufen und daß dasselbe für den Vorderlappen, wenn auch in etwas geringerer Intensität gilt.

Diese Versuche werden durch den Nachweis ergänzt, daß das Extrakt aus der kolloiden Substanz der Hypophysenhöhle imstande ist, bei subcutaner Injektion den Blutdruck zu steigern und eine Pulsverlangsamung hervorzurufen.

Die meisten der benützten Extrakte haben nach einer oder mehreren Injektionen eine diuretische Wirkung, und zwar gilt dies sowohl für das aus dem Vorder- wie aus dem Hinterlappen gewonnene Material. Dies ist auch für das Extrakt der Kolloidsubstanz der Fall. Genauere Untersuchungen über die diureseerregende Substanz sind nicht ausgeführt worden.

Das Resultat meiner Versuche dürfte mit den histologischen Untersuchungen des Vorderlappens harmonieren; diese sprechen ja für die

sekretorische Tätigkeit dieses Abschnittes und lassen in der kolloiden Substanz ein Sekretionsprodukt desselben erblicken. Man kann sich den Vorgang etwa so vorstellen, daß das Sekret in die Gegend des Hilus strömt und in Blutgefäße, Follikel und in die Höhle übergeht; soweit dies nicht der Fall ist, diffundiert es in die nächste Umgebung und so auch in den Hinterlappen. Hier findet wahrscheinlich Aufspeicherung des Sekrets statt, und so kann sich die erhöhte Wirksamkeit der aus dem Hinterlappen gewonnenen Extrakte erklären. Über die depressorisch wirkende Substanz ist einstweilen ein Urteil noch nicht möglich; dieselbe Wirkung auf den Blutdruck besitzen ja Extrakte aus zahlreichen Geweben, und es ist einstweilen noch fraglich, ob aus diesem Nachweis allein geschlossen werden darf, daß diese Substanz wirklich ein Sekretionsprodukt ist.

Seit den Veröffentlichungen von Frankl-Hochwart und Fröhlich hat die Wirkung des Hinterlappenextraktes auf die Uterusmuskulatur die allgemeine Aufmerksamkeit auf sich gelenkt. Diese kontraktionserregende Wirkung ist unabhängig vom Blutdruck; sie kann auch mit Extrakten des Vorderlappens erzielt werden. Ein Teil der für die Blutdrucksversuche verwendeten Extrakte wurden an Stelle des Pituitrins bei entsprechender Indikation kreißenden Frauen subcutan injiziert. Darunter befanden sich Extrakte, welche pressorisch oder depressorisch wirkten oder auf den Blutdruck überhaupt ohne Einfluß geblieben waren. Es trat eine deutliche Beeinflussung der Wehentätigkeit zutage und zwar in der Weise, daß die Wehen zum Teil häufiger kamen oder länger anhielten, zum Teil auch intensiver wurden. Bemerkenswerterweise hatte in den beiden Fällen, in welchen das Vorderlappenextrakt versagte, das Pituitrin ebensowenig Erfolg. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die aus dem Vorderlappen gewonnene wehenerregende Substanz weder an die Anwesenheit der depressorisch, noch der pressorisch wirkenden Substanz gebunden ist, sowohl bei Extraktion mit Alkohol als auch mit Wasser erhalten werden kann, sich aber ebensowohl in dem Preßsaft des Vorderlappens als in demjenigen der ungetrennten Hypophyse vorfindet.

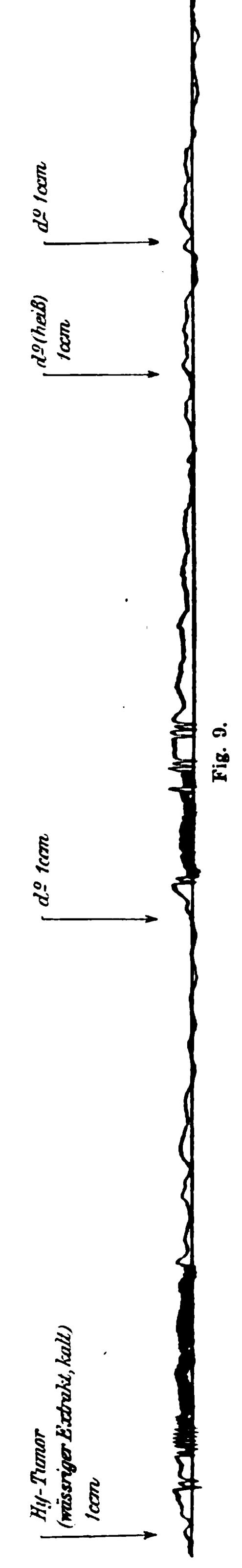


Fig. 9.



Ein glücklicher Zufall erlaubte mir einige Versuche mit Extrakten eines Tumors des Hypophysisvorderlappens anzustellen. Herrn Prof. Erich Meyer, von dessen Abteilung der Patient stammte und Herrn Hofrat Chiari, der die Sektion vornahm und von dem Tumor mir ein Stück zur Untersuchung überließ, bin ich deshalb zu besonderem Danke verpflichtet. Die Extraktion dieses seltenen Materials wurde auf dieselbe Weise vorgenommen, wie in der früheren Versuchen. Es gelang jedoch nicht, eine wesentliche Erhöhung des Blutdruckes mit einem der Extrakte zu erzielen. Die Injektion des kalt hergestellten wässerigen Extraktes hatte eine deutliche Verlangsamung der Pulszahl zur Folge (von 140 auf 92, Kurve 9). Dieselben Extrakte, welche den Blutdruck nicht beeinflussen konnten, riefen eine deutliche Verstärkung der Wehentätigkeit hervor, ein weiteres Zeichen dafür, daß es sich dabei um mehrere ganz verschiedene Substanzen handelt.

Eine genauere Trennung der in diesen verschiedenen Extrakten wirksamen Substanzen nach physiologischen und chemischen Gesichtspunkten wurde nicht durchgeführt und lag auch nicht in der Absicht dieser Versuche. Es ist wohl möglich, daß ein Vorgehen in der Weise, wie H. Fühner[1]) es neulich bekannt gegeben hat, von Erfolg begleitet sein wird und etwas mehr Klarheit in die sich zum Teil noch widersprechenden Resultate bringen kann.

[1]) Münch. med. Wochenschr. 1912 und Deutsche med. Wochenschr. 1913.



Bemerkung zu Lehnerdts Arbeit: „Der Einfluß des Strontiums auf die Entwicklung des Knochengewebes usw.".

(Siehe diese Zeitschrift **1**, S. 175.)

Von

C. Oehme.

(Aus der med. Klinik zu Göttingen.)

(Eingegangen am 4. Juli 1913.)

In der genannten Arbeit erhebt Lehnerdt Einwände gegen meine früheren Untersuchungen[1]). Ich war auf Grund der anatomischen Analyse zu der Annahme gekommen, daß Strontiumsalze bei kalkarmer Ernährung erstens die Resorption im wachsenden Skelett stark verlangsamen, was im Einklang mit Lehnerdts früheren und jetzigen Angaben steht, und daß sie zweitens das knochenbildende Gewebe nicht direkt reizen, wie Lehnerdt und Stöltzner annehmen, sondern wahrscheinlich nur dessen Empfindlichkeit gegen alle Wachstumsreize steigern. Gegen den zweiten Teil dieses Satzes sagt nun Lehnerdt: „Diese Deudung der Strontiumwirkung würde annehmbar sein, wenn das gesteigerte Knochenwachstum nur dort vor sich gehen würde, wo bereits ohne Strontiumwirkung unter dem Einfluß der gewöhnlichen, das Knochenwachstum regelnden Momente eine Tendenz zur Knochenanbildung besteht. Das ist aber nicht der Fall." Tatsächlich beruhte aber der Versuch meiner ganzen damaligen Beweisführung auf nichts anderem als darauf, zu zeigen, daß die Strontiumwirkung sich im Skelett hinsichtlich der Apposition nur da einstellt, wo schon normalerweise und namentlich bei einem durch kalkarme Kost teilweise veränderten Knochensystem besondere Wachstumsreize vorhanden sind, während an Stellen, wo diese fehlen oder doch viel schwächer sind, die Knochenneubildung in etwa normalem Maße vor sich geht.

An dem Skelett eines kalkarm und mit Strontiumphosphat gefütterten, jungen Hundes waren, wie ich genau beschrieben habe, neben vielen Abschnitten starker Knochenneubildung reichlich Stellen zu finden (z. B. an der Diaphysencorticalis vieler Röhrenknochen), wo die Apposition nicht das Maß an Wachstum überschreitet, das, soweit sich das durch den Vergleich mit einem normal sich entwickelnden Kontrolltier abschätzen läßt, auch ohne Strontiumfütterung stattgehabt hätte. Nimmt

[1]) Zieglers Beiträge zur path. Anatomie **49**, 1910.



man eine direkte Reizwirkung an, so bleibt dies unverständlich. Denn diese müßte sich überall in gleichem Grade geltend machen oder doch zum mindesten eine ausgesprochene Abhängigkeit von der Gefäßverteilung, welche die Zufuhr des Strontiums zu den verschiedenen Knochenbezirken regelt, erkennen lassen. Es hieße Eulen nach Athen tragen, nochmals die Einzelheiten der früheren Arbeit zu wiederholen Auch in Lehnerdts neuen Versuchen finden sich, nach seiner eigenen Beschreibung zu urteilen, zweifellos an den Knochen zahlreiche Stellen einer etwa normalen Apposition bei kalkarmer Kost und Strontiumfütterung. So zeigen unter anderem z. B. Tafel II, Fig. 7 und 8 und Tafel VII seiner Publikation, daß nur da, wo aller Wahrscheinlichkeit nach besondere mechanische, wachstumsfördernde Reize eingewirkt haben, die periostale Knochenbildung gesteigert war, während sie an andern Stellen etwa der normalen Dickenzunahme des Knochens in der Versuchszeit entspricht.

Lehnerdt behauptet, daß Strontium auch an den Orten „negativer Wachstumstendenz", d. h. da, wo Resorption normalerweise überwiegt, zu vermehrter Knochenproduktion führe, was nur durch eine direkte Reizwirkung erklärt werden könne, z. B. an den Übergangsbezirken von Dia- zu Metaphysen, an denen die osteoidsklerotischen Schichten oft besonders dicht sind. Natürlich wird sich die Hemmung der Resorption, welche durch Strontiumsalze hervorgerufen wird, da am stärksten sichtbar geltend machen, wo die Abbauprozesse bei normalem Knochenwachstum besonders lebhaft sind. Was die Übergangsstellen der Metaphysenspongiosa zur Markhöhle anlangt, so muß ich wiederum der Kürze halber auf frühere Ausführungen verweisen, aus denen hervorgeht, daß sich die besondere Anhäufung des osteoiden Gewebes in diesen ältesten Spongiosateilen gleichsam durch Stauung bei gehemmter Resorption hinreichend erklärt. An der Innenseite der Corticalis der Röhrenknochendiaphyse haben sich in meinen Versuchen, im Gegensatz zu einigen Befunden Lehnerdts, gesteigerte Appositionsvorgänge nicht nachweisen lassen. Wenn sich gelegentlich auch hier einzelne osteoide Spangen fanden, so ist zu berücksichtigen, daß Knochengewebe wohl, wie überall im Skelett in abgestuftem Grade, normalerweise auch an Orten, wo in der Regel die Resorption die Oberhand hat, neu gebildet wird, was aber erst bei starker Hemmung der in der Norm hier überwiegenden Abbauerscheinungen deutlich werden kann.

Lehnerdt beschreibt eine Reihe von Bildern, die sich, wie z. B. die teilweise osteoide Ausfüllung der Markhöhlen bei Sr-Hund III, den genannten Gesichtspunkten nicht ohne Schwierigkeit unterordnen lassen. Dies zwingt, kurz auf Lehnerdts Versuche selbst einzugehen. Während die beiden von mir unter Strontiumphosphatzugabe kalkarm gefütterten Hunde anatomisch völlig gleiche Veränderungen ihres Skeletts dar-



boten, zeigen die Knochen der angeblich ebenso[1]) und gleichartig ernährten Tiere Lehnerdts (Sr I und Sr II) recht verschiedene Ergebnisse. So ungleichartige, wenig Vertrauen erweckende Resultate dürften aller Wahrscheinlichkeit auf irgendwelchen Versuchsfehlern beruhen (z. B. periodenweise ungleichmäßige Kalkzufuhr!), wie ein solcher für den lediglich kalkarm gefütterten Kontrollhund ja von Lehnerdt selbst zugegeben wird. Der gleiche Fehler — ungenügende und wahrscheinlich ungleichmäßige Einschränkung der Kalkzufuhr —, der übrigens, wie früher dargetan, bereits dem bekannten Versuche von Miwa-Stöltzner zugrunde liegt, ist trotz der chemisch nachgewiesenen relativen Kalkarmut des Skeletts sicher auch bei Sr I und Sr II mindestens zeitweise gemacht worden, weil auch hier die Knorpelverkalkungszone in zum Teil recht beträchtlicher Ausdehnung an schnell wachsenden Knochen noch intakt ist, die bei einwandfrei kalkarmer Kost hier ganz gesetzmäßig völlig zu fehlen pflegt. Daß aber Kalkfütterung, deren Größe also bei Lehnerdts Hunden Sr I und Sr II unbestimmt ist, den Einfluß der per os verabreichten Strontiumsalze, vielleicht durch Beeinträchtigung der Darmresorption, erheblich verändert, das geht aus Lehnerdts eigenen Versuchen hervor. Unter diesen Umständen muß es besonders gewagt erscheinen, wenn Lehnerdt einzelne Abschnitte der subchondralen Spongiosa bestimmten Fütterungsperioden ohne kontrollierende Proberesektion zuordnet.

Werden nicht alle Bedingungen während der ganzen Versuchszeit streng gleichmäßig gehalten, so erzielt man Veränderungen an den Knochen, die, wie dies offenbar bei Lehnerdt der Fall ist, einer exakten, einheitlichen und klaren Analyse große Schwierigkeit bereiten und wohl ein unentwirrbares Durcheinander von Reiz- und Abheilungserscheinungen darstellen, das besonders noch durch die mechanischen Einwirkungen kompliziert wird, deren Angriffspunkte und Wirkungsbereiche an einem derartig veränderten Skelett ganz besonders schwer zu übersehen sind.

Weiterhin greift Lehnerdt meine Kritik der Stöltznerschen „Lehre von der Selbststeuerung des Knochenwachstums“ an. Ich stelle dementgegen fest: Damals, im Jahre 1909, stand die Behauptung Stöltzners zur Diskussion, Kalk reize das knochenbildende Gewebe ähnlich, wenn auch weniger, wie Strontium[2]). Tatsache ist nun aber: Füttert man einen jungen Hund kalkarm, so tritt durch gesteigerte Resorption Osteoporose ein, die beim Übergange zu genügend kalkhaltiger Kost wieder verschwindet. Also hört die Steigerung der

[1]) Allerdings war nach Lehnerdts Angaben die Nahrung wahrscheinlich nicht so kalkarm wie in meinen Versuchen.

[2]) Erst später ist dies von Lehnerdt modifiziert worden (Ergebnisse d. Kinderheilk. u. inn. Med. 6).



Resorption mit der Kalkzufuhr auf. Andrerseits: Wird einem Hunde, bei dem man durch vorausgehende Strontiumfütterung bei kalkarmer Kost eine Osteoidsklerose der Knochen erzeugt hat, wieder reichlich Kalk gegeben, so heilt diese Veränderung durch gesteigerte Resorption ab, indem das überschüssige Knochengewebe zum Schwund gebracht wird[1]). Die Kalkzufuhr ist demnach in beiden Fällen von durchaus verschiedenen Vorgängen begleitet. Wenn man dann noch, wie Lehnerdt, von einer „Anpassung des knochenbildenden Gewebes an die Kalkzufuhr" oder von „Selbststeuerung des Knochenwachstums" sprechen will, so wird durch die Wahl zu allgemein gehaltener Ausdrücke der klare Einblick in das tatsächliche Geschehen verschleiert.

[1]) Ob man dabei noch Strontium dem Kalk zufügt, um eine eventuelle Summation der „Reizwirkung" zu erzielen, wie ich in einem früheren Versuche getan habe, darauf kommt es in der Hauptsache nicht an. Ich gebe Lehnerdt zu, daß eine Summation auf diesem Wege unmöglich ist, wenn, wie er annimmt, Kalksalze die Resorption per os verabreichter Strontiumsalze verhindern, was sich durch den Bilanzversuch ja leicht entscheiden läßt.

Über die Wirkung kombinierter Diuretica.

Von

K. Schlosser, Assistent am Jennerspital.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Bern [Prof. Dr. Bürgi].)

(Eingegangen am 4. Juli 1913.)

Die Arbeiten Bürgis und seiner Schüler über die Wirkung von Narkoticakombinationen haben Bürgi veranlaßt, gewisse Regeln aufzustellen, nach denen sich die Arzneimittelgemische potenzieren oder bloß addieren müssen. Bürgi hat, obwohl experimentell zunächst vollständig von den Verhältnissen ausgehend, die bei den narkotischen Arzneien vorliegen, doch schon von Anfang an die gefundenen Resultate und die aus ihnen abgeleiteten Schlüsse auch auf andere Arzneigruppen angewendet.

Die Untersuchungen der Narkoticakombinationen zeigen, daß sich zwei oder mehr Narkotica immer dann in ihren Wirkungen potenzieren, wenn sie verschiedenen Arzneigruppen angehören. Es wurde daraus geschlossen, daß eine Potenzierung nur dann eintritt, wenn trotz im großen und ganzen gleichartiger Wirkungen die pharmakologischen Angriffspunkte der einzelnen Glieder des Gemisches verschieden sind.

Diese Auffassung Bürgis ist eigentlich nicht hypothetischer Natur, denn die verschiedenartigen Wirkungen, durch die sich die verschiedenen Narkoticagruppen auszeichnen, können schließlich nur durch die Verschiedenheit des pharmakologischen Angriffspunktes erklärt werden. So fand Zeelen[1]), daß die einzelnen Opiumalkaloide bei Kombination nur additives Verhalten zeigen und Katzenelson und Saradschian konstatierten dasselbe bei Verwendung von Kombinationen aus der großen Gruppe der Narkotica der Fettreihe. Andererseits führten die Kombinationen von Morphium mit einem Narkoticum der Fettreihe, Scopolamin mit einem Narkoticum der Fettreihe, Brom mit Morphium oder einem Narkoticum der Fettreihe, wie durch die Arbeiten von Lindemann, Hauckold, Rappoport und Klammer bewiesen worden ist, zu einer Wirkungspotenzierung. Ähnliches fand dann Blessing wiederum auf dem medizinisch-chemischen Institut der

[1]) Diese Angaben werden durch die neueren Untersuchungen von Issekutz und Straub nicht entkräftet (siehe Bürgi, Med. Klin. 1912).



Universität Bern bei verschiedenen Desinfektionsmittelkombinationen (Phenol, Formol und Sublimat), Tsuzuki an Trypanosomenmitteln auf dem hygienischen Institute Berns, Moldovskaja über die Kombination Pilocarpin-Physiostigmin in ihrer Wirkung auf die Darmmuskulatur. Andere Arbeiten, die ebenfalls das gleiche beweisen, können aus verschiedenen Gründen vorläufig nicht angeführt werden.

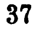
Bürgi macht außerdem in verschiedenen Publikationen aufmerksam auf einige Arbeiten Krawkows sowie auf das den Ophthalmologen wohlbekannte, besonders wirksame Gemisch von Cocain und Atropin. Alle diese Tatsachen schienen ihm für die Richtigkeit des von ihm aufgestellten oben erwähnten Gesetzes zu sprechen. Eine Erklärung dieser von ihm gefundenen Regel sucht er in der Receptorenlehre von Ehrlich. Die Verschiedenheit des pharmakologischen Angriffspunktes läßt sich dieser Theorie nach zurückführen auf eine Verschiedenheit der in den Zellen vorhandenen Arzneimittelrezeptoren, und Bürgi nahm an, daß die Potenzierung der Wirkung bei verschiedenen Angriffspunkten der Glieder des Gemisches bedingt sei durch das gleichzeitige Inkrafttreten zweier chemischer Reaktionen. Wir wollen auf diese Anschauung hier nicht mehr genauer eintreten. Bürgi hat, nachdem er diese Hypothese aufgestellt, selber zu verschiedenen Malen betont, daß die tatsächlich vorhandene Gesetzmäßigkeit ihm wichtiger erscheine als die Hypothesen, die man daran anknüpfen kann, und daß es selbstverständlich möglich sei, andere Erklärungen zu versuchen. Außerdem hat er die Receptorenlehre insofern weiter gefaßt, als er auch eine Zellsubstanz, die eine rein physikalische Lösung des Arzneistoffes ermittelte, einen Receptor nannte.

Es ist also nach den Untersuchungen Bürgis zu erwarten, daß sich zwei oder mehr im allgemeinen gleichartig wirkende Medikamente in ihren Wirkungen immer nur dann potenzieren, wenn sie zu chemisch und pharmakologisch verschiedenen Gruppen gehören resp. verschiedene pharmakologische Angriffspunkte haben. Die Experimente Bürgis haben zwar auch verschiedene neue Einzeltatsachen festgestellt, aber wenn diese allein zu Recht bestehen würden, könnte man doch nicht von der Auffindung eines Gesetzes reden, das eine Weiterforschung auf einem bestimmten Wege gestattet. Man müßte dann im Gegenteil wieder auf die Anschauung zurückkommen, die z. B. aus den Arbeiten Zehls hervorgehen, daß nämlich bei Kombination verschiedener Medikamente bald eine Verstärkung, bald eine bloße Addition, bald eine Abschwächung der Einzelwirkungen zustande komme, ohne daß sich die Einzelbeobachtungen in irgendeine Regel zusammenfassen ließen. Wir brauchen auch auf diese Frage nicht einzugehen, da Bürgi sie eben im Zusammenhange besprochen hat (Med. Klinik 1912). Aber wir möchten doch bemerken, daß man eine Gesetzmäßigkeit nur dann

finden kann, wenn man in seiner Forschung planmäßig vorgeht. Die verdienstvollen Untersuchungen von Zehl stehen zudem keineswegs in eigentlichem Widerspruch mit den Bürgischen Resultaten, um so weniger als Bürgi niemals behauptete, eine Kombination von Arzneien mit verschiedenen pharmakologischen Angriffspunkten führe unter allen Umständen zu einer Potenzierung. Die Kompliziertheit der Wirkung, die den meisten Arzneien eigen ist, bringt es mit sich, daß bei der Kombination nicht immer dieses einfache Gesetz zur Geltung kommen kann. Es ist auch von Bürgi oft genug hervorgehoben worden, daß die von ihm gefundene Gesetzmäßigkeit nur den einen Grund für eine Steigerung der Wirkung durch Kombination angibt. Er selber hat bekanntlich noch einen zweiten gefunden. Er konstatierte nämlich, daß das Nacheinander zweier oder mehrerer Einzelwirkungen auch potenzierend wirkt, und er hat niemals bestritten, daß bei Kombination noch andere, unbekannte Momente eingreifen können, die unter Umständen sogar zu einer Abschwächung der Wirkung Anlaß geben könnten.

Von den andern Theorien, die eventuelle Potenzierungen durch Kombinationen zu erklären suchten, wollen wir hier nur die Aktivations- und Sensibilisierungstheorie sowie die Theorie der erhöhten Lipoidlöslichkeit von Fühner erwähnen. Die ersten zwei Theorien brauchen wir nicht zu besprechen, da sie in keinem prinzipiellen Gegensatze zu den von Bürgi gefundenen Tatsachen stehen. Fühner hat in seinen ersten diesbezüglichen Publikationen angegeben, daß zwei Narkotica der Fettreihe sich gegenseitig in ihrer Lipoidlöslichkeit verstärken können und daß sich daraus die Potenzierung durch Kombination ableiten lasse. Als dann aber Bürgi und seine Schüler sowie Madelung gezeigt hatten, daß eine Potenzierung bei gleichzeitiger Verwendung verschiedener Narkoticis nicht zustande komme, sondern nur wenn man Narkotica aus verschiedenen Gruppen vereinigt, und Fühner diese Tatsachen selbst hatte bestätigen müssen, erklärte er die Erhöhung der Lipoidlöslichkeit durch Kombination bei den Narkoticis der Fettreihe als zu geringfügig, aber als maßgebend für die Potenzierung bei der Kombination von Morphium mit einem Narkoticum der Fettreihe.

Wir wollen die von Fühner gefundenen Tatsachen in keiner Weise in Frage ziehen, aber wenn ihnen wirklich, was wir bezweifeln, quantitativ die Bedeutung zukommt, die Fühner ihnen zuschreibt, so stellen sie doch nur einen Einzelfall dar und sind durchaus nicht geeignet, einen gangbaren Weg auf dem Gebiete der Arzneikombination zu zeigen. Sie versagen so ziemlich in dem Momente, wo man andere Arzneimittelgruppen kombinieren will als die Narkotica. Auch hier müssen wir wieder auf die Publikationen Bürgis verweisen.



Ich habe mich nun, einer Anregung Bürgis folgend, entschlossen,



die pharmakologische Bedeutung der Arzneimittelkombination an einer andern Arzneimittelgruppe, nämlich an den Diureticis zu studieren. Wir hielten es für vorteilhaft, eine Gruppe zu wählen, die ein Studium am intakten Tier gestattet. Man kann freilich sagen, daß die in diesem Falle vorhandenen Verhältnisse zu kompliziert seien, um eindeutige Schlüsse zu gestatten. Das wurde Bürgi auch schon wegen seiner Untersuchung der Narkoticakombination vorgeworfen. Aber erstens hat es geradezu ein großes Interesse, diese natürliche Kompliziertheit zum Gegenstande der wissenschaftlichen Forschung zu machen. Man verfolgt damit am besten das natürliche Endziel des pharmakologischen Studiums, nämlich die Erfüllung der praktischen Arzneimittelbehandlung des Menschen, und man kann gerade infolge der Kompliziertheit des Organismus eine Vielheit der pharmakologischen Angriffspunkte und damit der Wirkungen erwarten, die man bei einfachern Organismen häufig vermissen wird.

Die Untersuchung ein- oder mehrzelliger niedriger Organismen kann unter Umständen zur Lösung einzelner Fragen ganz zweckmäßig sein, aber meistens führt sie nicht zu Schlüssen, die sich auf den Menschen übertragen lassen. Die Untersuchung isolierter Organe ist nicht eine Untersuchung an einfachen Gebilden, sondern ein Experiment mit einem komplizierten, aus seinem natürlichen Zusammenhang gerissenen Objekt, und ihre Resultate können nur mit Vorsicht zu weitern Schlüssen verwendet werden. Daß die Resorptionsverhältnisse bei Medikation am intakten Tier schwer kontrollierbar sind, soll nicht bestritten werden. Wir wissen auch gerade aus den Bürgischen Untersuchungen, daß sie für die Wirkungspotenzierung nicht gleichgültig sind. Die Dauer, die von der Arzneiapplikation bis zur Wirkung verstreicht, läßt sich aber messen und gibt uns einen gewissen Aufschluß auf die Resorptionszeit, und Bürgi hat immer darauf achten lassen, daß bei Kombination zweier Medikamente die Zeitpunkte der Einfuhr ein Zusammenfallen der zwei Wirkungen zur Folge haben mußten. Natürlich geben die aus seinen Untersuchungen hervorgegangenen Resultate keinen direkten Aufschluß über die von den Zellen aufgenommenen Arzneimengen, wohl aber, was viel wichtiger ist, über die Stärke der Wirkung.

Wollte man nun, gestützt auf die von Bürgi gefundene Regel, die Diuretica kombinieren, so standen einem im großen und ganzen folgende Gruppen zur Verfügung:

a) Die spezifischen Diuretica,

die fast ausschließlich aus der Gruppe der Methylxanthine bestehen. Sie wirken — wir stützen uns hier auf die Unterscuhungen von v. Schröder, Gottlieb und Magnus — direkt sekretionserregend auf das Nierenparenchym.

b) Die Diuretica salina.

Sie wirken zum Teil durch Veränderung der osmotischen Verhältnisse im Blute, zum Teil ebenfalls spezifisch, jedenfalls aber in einer verschiedenen Art wie die Diuretica specifica, wie unter anderem aus der Verschiedenartigkeit des gelieferten Urins hervorgeht.

c) Das Kalomel resp. die Quecksilberdiuretica im allgemeinen.

Diese erzeugen, nach noch nicht veröffentlichten Untersuchungen von Fräulein Belenky, die am medizinisch-chemischen Institut Bern gemacht worden sind, eine reine Wasserdiurese. Aus diesen Untersuchungen, wie auch aus den bekannten Beobachtungen und Experimenten von Jendrássik und aus den Untersuchungen Cohnsteins geht ebenfalls mit Sicherheit hervor, daß das Quecksilber wiederum einen ganz andern Angriffspunkt hat als alle andern Diuretica. Dies gilt auch, wenn sich die Fleckséderschen Untersuchungen schließlich als maßgebend herausstellen sollten[1]).

Die Diuretica aquosa, die keine eigentlichen Diuretica sind, sowie die Diuretica acria, die Nierenentzündung hervorrufen können, ließen sich nicht in den Bereich unserer Untersuchungen ziehen.

Außerdem ließen sich die Quecksilbersalze zu Kombination nicht leicht verwenden, weil sie in ihren Wirkungen durch jede Narkose und durch jeden kleineren Eingriff sogleich beeinträchtigt werden (Bürgi, Schargorodsky). Wir haben aus diesem Grunde nur die salinischen und die eigentlich spezifischen Diuretica zu Kombinationszwecken verwendet. Es waren dabei folgende Kombinationsmöglichkeiten vorhanden:

1. Gleichzeitige Einfuhr mehrerer salinischer,
2. gleichzeitige Einfuhr mehrerer spezifischer,
3. gleichzeitige Einfuhr salinischer und spezifischer Diuretica.

Die erste Art dieser drei Kombinationen war bereits untersucht. Ruschhaupt fand, daß $Na_2Cl + Na_2SO_4$ gleichzeitig infundiert sich nicht beeinflussen. Die absoluten Mengen waren dieselben, als wenn nur eines der Salze allein gegeben wurde.

Es schien uns daher in erster Linie nur notwendig, die Kombinationsarten 2. und 3. zu untersuchen. Es schien also geboten, die Wirkungen der Kombination von spezifischen Diureticis unter sich sowie mit spezifischen und salinischen zu prüfen. Um nicht einfach nach dem allgemeinem Eindruck zu urteilen, wie es früher auf diesem Gebiet Sitte war, sondern um möglichst genaue Zahlen zu erhalten, sind wir von einer Methodik ausgegangen, die sich der von Bürgi bei den Narkotica

[1]) Die Resultate der Arbeit von Belenky wurden von Bürgi mitgeteilt bevor die Fleckséderschen Untersuchungen publiziert waren.

angewendeten sehr eng anschließt. Wenn wir zwei Diuretica miteinander kombinieren wollten, so haben wir zuerst für jedes einzelne Diureticum die minimal-diuretische Menge am Kaninchen festgestellt. Hierauf bestimmten wir dieselbe Menge bei der Kombination. Wenn man einzig und allein von diesem Gesichtspunkte ausgeht, so müssen also wiederum, wenn x die minimal-diuretische Menge für das eine und y die gleiche Menge für das andere Medikament darstellen würde, bei einfacher additiver Wirkung $\frac{1}{2} x + \frac{1}{2} y$ die minimal diuretische Menge für das Gemisch darstellen. Sind von dem Gemisch noch geringere Mengen wirksam, so würden wir die Potenzierung bewiesen haben. Außerdem kann auch die Menge des gelieferten Urines als maßgebend betrachtet werden. Es könnte also z. B. möglich sein, daß $\frac{1}{2} x + \frac{1}{2} y$ die minimal diuretische Menge des Gemisches darstellt, daß diese Menge aber ungleich stärker diuretisch wirkt als x oder als y allein. Wenn man die Kompliziertheit der Verhältnisse, die bei der Diurese vorliegen, berücksichtigt, begreift man ohne weiteres, daß beide Momente zusammengenommen maßgebend sein müssen. Einerseits ist es nämlich schwer, die minimal-diuretische Menge festzustellen, und zwar nicht nur wegen der tatsächlich vorhandenen individuellen Verschiedenheiten, sondern weil die kleinen Unterschiede in der Diurese mit Rücksicht auf die Fehler der Methodik nicht immer der Medikamentwirkung zugeschrieben werden können. Findet man z. B., daß die stündliche Urinmenge vor der Medikation 2 ccm und nach der Medikation 3 ccm beträgt, so läßt sich daraus nicht schließen, daß das Medikament gewirkt hat, doch ist auch der gegenteilige Schluß unberechtigt. Andernteils kann die Größe der Diurese, die durch ein Medikament hervorgerufen wird, nicht nur auf die Medikamentwirkung zurückgeführt werden, denn sie hängt doch ganz sicher auch ab von der zur Diurese disponiblen Flüssigkeitsmenge.

Es ist bekannt genug, daß die Tiere häufig nicht zur Diurese zu bringen sind, wenn es für sie unzweckmäßig ist, einen weitern Wasserverlust zu erleiden. Aus diesen und andern Überlegungen, die wir nicht anführen wollen, geht zur Genüge hervor, daß Zahlen, die man bei der Anwendung von Diureticis erhält, immer mit der notwendigen Kritik verwendet werden müssen. Das Aufstellen von möglichst genauen Zahlen ist trotzdem notwendig. Aber man kann sie schließlich nur in ihrer Gesamtheit und verbunden mit kritischen Überlegungen richtig verwenden.

Wir haben schon erwähnt, daß wir ausschließlich Kaninchen als Versuchstiere benützt haben. Der Urin wurde nur an männlichen Tieren durch Katheterisieren gewonnen. Die Tiere fasteten einen Tag vor dem Versuch. Die in der Blase retinierte Menge wurde am Anfang des Experimentes durch Katheterisieren vollständig entfernt.



Hierauf katheterisierten wir alle Stunden und ließen dabei den Katheter 5 Minuten lang liegen. Diese Methode hat sich auf dem pharmazeutischen Institut Berns schon in verschiedenen andern Versuchsreihen bewährt. Zur operativen Methode wollten wir nicht übergehen, 1. weil wir möglichst intakte Tiere haben wollten und 2. weil wir hie und da dasselbe Tier zu Vergleichsversuchen anzuwenden beabsichtigten. Ich lasse hier meine Resultate folgen.

Versuche mit Magnesiumsulfat.

I. Versuch.

Einem 1600 g schweren Kaninchen werden 0,3 g $MgSO_4$ pro kg Körpergewicht injiziert. Schon während der Injektion traten die Augen des Versuchtieres stark heraus. Wie es losgebunden war, bemerkte man, daß die Extremitäten schlaff gelähmt waren. Bewegungslos und rasch atmend lag es noch eine halbe Minute da. $1^1/_4$ Minuten nach der Einspritzung trat der Exitus ein.

II. Versuch.

Einem 1700 g schweren Kaninchen werden 0,2 g $MgSo_4$ pro kg Körpergewicht eingespritzt. Nach der Injektion trat eine Lähmung der vorderen Extremitäten ein, die ungefähr nach einer Minute wieder zurückging.

Normale Diurese	3,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion . . .	16 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion . . .	2 „

III. Versuch.

Einem 1600 g schweren Kaninchen werden 0,15 g $MgSo_4$ pro kg Körpergewicht injiziert.

Normale Diurese	0,6 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	1 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	4,5 „

IV. Versuch.

Ein 2000 g schweres Kaninchen bekommt 0,1 g $MgSO_4$ pro kg Körpergewicht.

Normale Diurese	4,5 ccm
Diurese nach 1 Stunde	7,5 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	4,5 „

Versuche mit Coffeinum natrio-salicylicum.

20 Minuten vor der Injektion wurden 0,5 g Urethan pro kg Körpergewicht injiziert, um einen Gefäßkrampf zu vermeiden, wie er durch Coffein verschuldet werden kann.

V. Versuch.

Einem 1950 g schweren Kaninchen werden 0,03 g Coffein pro kg Körpergewicht injiziert.

Normale Diurese	1,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	24 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	3,7 „

VI. Versuch.

Ein 2050 g schweres Kaninchen bekommt 0,02 g Coffein pro kg Körpergewicht.

Normale Diurese	6 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	24 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	11,5 „



VII. Versuch.

Einem 2000 g schweren Kaninchen werden 0,01 g Coffein pro kg Körpergewicht injiziert.

Normale Diurese	3	ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	6,5	„
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	4,5	„

VIII. Versuch.

Einem 1800 g schweren Kaninchen werden 0,005 g Coffein pro kg Körpergewicht verabreicht.

Normale Diurese	1,5	ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	2	„
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	1,5	„

Versuche mit einem Gemisch von Magnesiumsulfat und Coffeinum natrio-salicylicum.

20 Minuten vor der Injektion 0,5 g Urethan pro kg Körpergewicht.

IX. Versuch.

Ein 1800 g schweres Kaninchen bekommt 0,15 g $MgSO_4$ + 0,02 g Coffein pro kg Körpergewicht.

Normale Diurese	6,5	ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	14,5	„
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	6	„

X. Versuch.

Einem 1800 g schweren Kaninchen werden 0,1 g $MgSO_4$ + 0,03 g Coffein pro kg Körpergewicht injiziert.

Normale Diurese	1,5	ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	9	„
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	2,5	„

XI. Versuch.

Einem 2000 g schweren Kaninchen werden 0,1 g $MgSO_4$ + 0,02 g Coffein pro kg Körpergewicht eingespritzt.

Normale Diurese	3,5	ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	10	„
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	8	„

XII. Versuch.

Ein 1500 g schweres Kaninchen bekommt 0,1 g $MgSO_4$ + 0,01 g Coffein pro kg Körpergewicht.

Normale Diurese	3	ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	14	„
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	4,5	„

XIII. Versuch.

Einem 1800 g schweren Kaninchen werden 0,1 g $MgSO_4$ + 0,005 g Coffein pro kg Körpergewicht injiziert.

Normale Diurese	4	ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	24	„
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	6	„



XIV. Versuch.

Einem 2200 g schweren Kaninchen werden 0,1 g $MgSO_4$ + 0,002 g Coffein pro kg Körpergewicht verabreicht.

Normale Diurese	1 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	3,5 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	2,5 „

XV. Versuch.

Einem 2200 g schweren Kaninchen werden 0,08 g $MgSO_4$ + 0,004 g Coffein pro kg Körpergewicht injiziert.

Normale Diurese	1,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	21 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	6,5 „

XVI. Versuch.

Ein 2200 g schweres Kaninchen bekommt 0,08 g $MgSO_4$ + 0,004 g Coffein pro kg Körpergewicht.

Normale Diurese	0,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	13 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	2,5 „

XVII. Versuch.

Einem 1900 g schweren Kaninchen werden 0,08 g $MgSO_4$ + 0,003 g Coffein pro kg Körpergewicht injiziert.

Normale Diurese	1,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	3 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	2 „

XVIII. Versuch.

Einem 1400 g schweren Kaninchen werden 0,05 g $MgSO_4$ + 0,005 g Coffein pro kg Körpergewicht injiziert.

Normale Diurese	2 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	9 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	1 „

XIX. Versuch.

Ein 2200 g schweres Kaninchen bekommt 0,05 g $MgSO_4$ + 0,004 g Coffein pro kg Körpergewicht.

Normale Diurese	3,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	8 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	3 „

XX. Versuch.

Ein 1600 g schweres Kaninchen bekommt 0,05 g $MgSO_4$ + 0,003 g Coffein pro kg Körpergewicht.

Normale Diurese	5,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	18,5 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	2,7 „

XXI. Versuch.

Ein 1300 g schweres Kaninchen bekommt pro kg Körpergewicht dieselben Dosen wie im XX. Versuch, aber kein Urethan.

Normale Diurese	2 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	2,5 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	2,5 „

Dasselbe Gemisch einmal mit und einmal ohne Urethan wirkt verschieden stark, was dem Coffeingefäßkrampf zugeschrieben werden muß.



XXI. Versuch a.

Einem 2100 g schweren Kaninchen werden 0,025 g $MgSO_4$ + 0,003 g Coffein einverleibt.

Normale Diurese . . . . 11,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion . . . . . 31 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion . . . . 7 „

Versuch b.

Einem 1700 g schweren Kaninchen werden 0,025 g $MgSO_4$ + 0,002 g Coffein eingespritzt.

Normale Diurese . . . . 1 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion . . . . . 5 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion . . . . 15,5 „

Versuch c.

Einem 2200 g schweren Kaninchen werden 0,01 g $MgSO_4$ + 0,001 g Coffein pro kg Körpergewicht injiziert.

Normale Diurese . . . . 3,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion . . . . . 13,5 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion . . . . 2,0 „

Versuche mit Natriumsulfat.

XXII. Versuch.

Einem 1950 g schweren Kaninchen werden 0,2 g Na_2SO_4 pro kg Körpergewicht injiziert.

Normale Diurese . . . . 3 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion . . . . . 6,5 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion . . . . 2,5 „

XXIII. Versuch.

Einem 1800 g schweren Kaninchen werden 0,1 g Na_2SO_4 pro kg Körpergewicht eingespritzt.

Normale Diurese . . . . 4,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion . . . . . 5 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion . . . . 3 „

XXIV. Versuch.

Ein 1900 g schweres Kaninchen bekommt 0,05 g Na_2SO_4 pro kg Körpergewicht.

Normale Diurese . . . . 4,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion . . . . . 3,5 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion . . . . 2,5 „

Versuche mit einem Gemisch von Na_2SO_4 und Coffeinum natrio-salicylicum.

20 Minuten vor der Injektion 0,5 g Urethan.

XXV. Versuch.

Ein 1700 g schweres Kaninchen bekommt 0,1 g Na_2SO_4 + 0,005 g Coffein pro kg Körpergewicht.

Normale Diurese . . . . 3 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion . . . . . 17 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion . . . . 3,5 „



XXVI. Versuch.

Ein 1700 g schweres Kaninchen erhält 0,1 g Na_2SO_4 + 0,005 g Coffein pro kg Körpergewicht.

Normale Diurese	5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	15,5 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	12 „

XXVII. Versuch.

Einem 1900 g schweren Kaninchen werden 0,08 g Na_2SO_4 + 0,005 g Coffein pro kg Körpergewicht injiziert.

Normale Diurese	2,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	8,5 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	1,5 „

XXVIII. Versuch.

Einem 1700 g schweren Kaninchen werden 0,05 g Na_2SO_4 + 0,005 g Coffein pro kg Körpergewicht eingespritzt.

Normale Diurese	4 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	14 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	4 „

XXIX. Versuch.

Ein 1600 g schweres Kaninchen bekommt 0,05 g Na_2SO_4 + 0,005 g Coffein pro kg Körpergewicht.

Normale Diurese	3 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	8,5 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	8 „

XXX. Versuch.

Ein 1900 g schweres Kaninchen erhält 0,1 g Na_2SO_4 + 0,004 g Coffein pro kg Körpergewicht.

Normale Diurese	2,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	6 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	3,5 „

XXXI. Versuch.

Einem 1900 g schweren Kaninchen werden 0,08 g Na_2SO_4 + 0,004 g Coffein pro kg Körpergewicht injiziert.

Normale Diurese	4 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	11 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	3,5 „

XXXII. Versuch.

Einem 1900 g schweren Kaninchen werden 0,05 g Na_2SO_4 + 0,004 g Coffein eingespritzt.

Normale Diurese	2 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	5,5 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	2 „

XXXIII. Versuch.

Einem 1600 g schweren Kaninchen werden 0,05 g Na_2SO_4 + 0,003 g Coffein injiziert.

Normale Diurese	2,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	8 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	3 „



XXXIV. Versuch.

Einem 1850 g schweren Kaninchen werden 0,025 g Na_2SO_4 + 0,003 g Coffein eingespritzt.

Normale Diurese . . . . 1,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion . . . . . 10 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion . . . . 5,5 „

XXXV. Versuch.

Ein 1900 g schweres Kaninchen bekommt 0,025 g Na_2SO_4 + 0,002 g Coffein.

Normale Diurese . . . . 20 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion . . . . . 16 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion . . . . 3,5 „

Versuche mit Theocino-natrio-aceticum.

20 Minuten vor der Injektion 0,5 g Urethan pro kg Körpergewicht.

XXXVI. Versuch.

Einem Kaninchen werden 0,02 g Theocin pro kg Körpergewicht eingespritzt.

Normale Diurese . . . . 1 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion . . . . . 16,5 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion . . . . 8 „

XXXVII. Versuch.

Einem Kaninchen werden 0,01 g Theocin pro kg Körpergewicht injiziert.

Normale Diurese . . . . 3,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion . . . . . 7 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion . . . . 12 „

XXXVIII. Versuch.

Einem 2100 g schweren Kaninchen werden 0,005 g Theocin pro kg Körpergewicht einverleibt.

Normale Diurese . . . . 1 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion . . . . . . 24 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion . . . . . 7 „

XXXIX. Versuch.

Einem 1600 g schweren Kaninchen werden 0,004 g Theocin pro kg Körpergewicht injiziert.

Normale Diurese . . . . 1 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion . . . . . 1,5 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion . . . . 1 „

Versuche mit einem Gemisch von Coffein und Theocin.

XL. Versuch.

Einem 1850 g schweren Kaninchen werden 0,004 g Coffein + 0,004 g Theocin pro kg Körpergewicht eingespritzt.

Normale Diurese . . . . 2 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion . . . . . 4 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion . . . . 2,5 „

XLI. Versuch.

Einem 1700 g schweren Kaninchen werden 0,004 g Coffein + 0,004 g Theocin pro kg Körpergewicht injiziert.

Normale Diurese . . . . 1 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion . . . . . . 2 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion . . . . . 1 „



XLII. Versuch.

Ein 1700 g schweres Kaninchen bekommt 0,005 g Theocin + 0,005 g Coffein pro kg Körpergewicht.

Normale Diurese	4	ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	25	„
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	8,5	„

XLIII. Versuch.

Einem 1700 g schweren Kaninchen werden 0,005 Theocin + 0,005 g Coffein pro kg Körpergewicht einverleibt.

Normale Diurese	1,5	ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	18	„
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	17	„

Das Magnesiumsulfat, das Natriumsulfat, das Coffein und das Theocin wurden intravenös, das Urethan subcutan injiziert.

Über die Versuche ist im speziellen noch das Folgende zu sagen. Die diuretischen Substanzen wurden alle intravenös verabreicht, und zwar gaben wir die in den Versuchstabellen angegebenen Mengen Na_2SO_4 und $MgSO_4$ in 10proz. Lösung, das Coffein und das Theocin in 2%. Die verwendeten Flüssigkeitsmengen wurden also mit abnehmenden Substanzmengen geringer. Die Resultate wurden dadurch nur um so beweisender. Da es sich meistens um die Injektion von 1 bis höchstens 2 ccm Flüssigkeit handelte, hielten wir uns für berechtigt, die verwendeten Flüssigkeitsmengen nicht weiter zu berücksichtigen. Parallelversuche mit physiologischer Kochsalzlösung haben übrigens die Unwirksamkeit oder die relative Unwirksamkeit dieser Flüssigkeitsmengen für die Diurese ergeben.

Das $MgSO_4$ zeigte in Versuch 1 und 2 seine bekannte toxische Wirkung. 0,3 g pro kg Körpergewicht wirkten tödlich, in kleineren Mengen aber trat die diuretische Wirkung stark zutage. Das Coffein und das Theocin, sowie die mit Coffein vorgenommenen Kombinationen wurden immer unter Urethannarkose gegeben, um den die diuretische Wirkung aufhebenden Gefäßkrampf zu beseitigen. Wurde dies unterlassen, so war die Wirkung eine unsichere oder ausbleibende.

Wenn wir die erhaltenen Resultate richtig beurteilen wollen, so müssen wir die in der Einleitung besprochenen zwei Vergleichsmomente gleichmäßig berücksichtigen, nämlich die minimal-diuretisch wirkende Menge und die Quantitäten gelieferten Urines. Sicher steht erstens, daß die Kombinationen der zwei von uns angewendeten Methylxanthine Coffein und Theocin nur eine Additionswirkung verursachen. So z. B. bewirkt 0,005 Theocin allein gegeben eine Steigerung von 1 ccm auf 24 ccm und in der Kombination mit 0,005 Coffein eine Steigerung von 1,5 auf 18 ccm und von 4 auf 25 ccm. Dieses Resultat ist mit dem von Ruschhaupt an den salinischen Diuretica gewonnenen in Parallele zu setzen.



Ganz anders verhielten sich die Kombinationen zwischen einem Diureticum salinum und einem Diureticum specificum. Als letzteres verwendeten wir ausschließlich das Coffeinum n.-s., als ersteres das $MgSO_4$ und das Na_2SO_4. 0,1 g $MgSO_4$ läßt sich noch einigermaßen als die minimal diuretisch wirkende Menge betrachten, wenn auch gesagt werden muß, daß diese Menge nicht von besonderer Wirksamkeit war (Steigerung der Diurese von 0,5 auf 7,5 ccm). Die minimal diuretisch wirkende Menge des Coffeins beträgt 0,01. Auch diese Menge ist nicht mehr besonders wirksam. Sie hat die stündliche Diurese nur von 3 auf 6,5 ccm gesteigert.

Wir können also 0,1 $MgSO_4$ als D_m und 0,01 Coffein D_c bezeichnen, wobei D die minimal diuretische Menge bedeutet. Bei Kombination dieser beiden Substanzen erhielten wir mit 0,01 $MgSO_4$ + 0,001 Coffein noch eine Steigerung der Diurese. Hie und da allerdings waren auch etwas größere Mengen nicht besonders wirksam. Wenn wir von diesen Mengen ausgehen können, so würde das heißen, bei Kombination wird $^1/_{10}\, D_m + {^1/_{10}}\, D_c$ zu D, wir würden dadurch eine Potenzierung bis auf das Fünffache nachgewiesen haben. Nun ist freilich zu bemerken, daß eine genaue mathematische Ausdrucksweise hier vielleicht doch nicht statthaft ist, da die Wirkungen doch etwas schwankende sind und aus geringen Vermehrungen der Urinmenge nicht gar zu viel geschlossen werden darf. Die zahlenmäßig ausgedrückte Potenzierung ist aber eine so hohe, daß die Potenzierung an sich, die bei Kombination dieser zwei Diuretica zustande kommt, nicht bestritten werden kann. Das Faktum der Potenzierung wird aber deutlicher, wenn man auch die Mengen des gelieferten Urins in Berücksichtigung zieht. Wir haben gesehen, daß die minimal-diuretischen Mengen von $MgSO_4$ und von Coffein für sich allein gegeben die Diurese nur wenig steigern. Anderseits ging bei der Kombination 0,05 $MgSO_4$ + 0,003 Coffein die Diurese von 5,5 auf 18,5 ccm, durch 0,08 $MgSO_4$ + 0,004 Coffein von 1,5 auf 21 ccm, durch 0,025 $MgSO_4$ + 0,003 Coffein von 11,5 cm auf 31 ccm.

Allerdings war eine solche Zunahme der Diurese auch bei Kombination nicht immer konstant, und es ist ja bei der Kompliziertheit des diuretischen Vorganges, der von so vielen schwer kontrollierbaren Momenten abhängig ist, nicht zu erwarten, daß die Resultate so genau übereinstimmen. Jedenfalls sieht man aber doch mit Bestimmtheit aus den zwei berücksichtigten Momenten, daß die Kombination dieser zwei heterogenen Diuretica nicht nur zu einer Addition, sondern zu einer Potenzierung der Wirkung führten.

Über die Kombination von Na_2SO_4 mit Coffeinum natrio-salicylicum läßt sich Ähnliches sagen. Die minimal diuretischen Mengen betrugen hier 0,2 Na_2SO_4 und 0,01 Coffein. Bei Kombination waren noch 0,025 Na_2SO_4 + 0,003 Coffein wirksam, also $^1/_8\, D_n + {^1/_3}\, D_c = D$. Das



entspricht einer Potenzierung um etwas mehr als das Doppelte. Auch hier ist die Potenzierung noch augenscheinlicher, wenn wir, abgesehen von der minimal-diuretischen Menge, auch noch die tatsächlich gelieferten Urinmengen in Betracht ziehen. 0,2 Na_2SO_4 steigert für sich allein gegeben die Diurese von 3 auf 6,5 ccm. Bei Kombination 0,025 Na_2SO_4 + 0,003 Coffein stieg die Diurese von 1,5 auf 10 ccm (1).

Wir möchten noch bemerken, daß die angegebenen Resultate nicht die einzigen sind, die wir erhalten haben, und daß Kontrollversuche die Richtigkeit der in Zahlen wiedergegebenen Experimente bestätigt haben. Unterschiede der individuellen Empfindlichkeit und der Disposition störten im ganzen auffallend wenig.

Wir haben also immer dann eine Potenzierung erhalten, wenn wir salinische Diuretica mit einem spezifischen Diureticum vereinigt haben. Die gleichzeitige Einfuhr zweier spezifischer Diuretica führt ebenso wie in den Versuchen von Ruschhaupt diejenige zweier salinischer Diuretica nur zu einer einfachen Addition der Einzeleffekte. Da es nun als sicher angesehen werden kann, daß die salinischen und spezifischen Diuretica verschiedene pharmakologische Angriffspunkte haben, haben wir damit einen neuen, wesentlichen Beitrag für die Richtigkeit der von Bürgi aufgestellten Kombinationsregel geliefert. Gleichzeitig hoffen wir aber auch einen wertvollen Beitrag für die Pharmakotherapie geleistet zu haben, denn es ist unsern Resultaten nach mit Sicherheit anzunehmen, daß man auch beim Menschen durch eine Vereinigung heterogener Diuretica in vielen Fällen eine starke Steigerung des diuretischen Effektes erzielen wird.

Zusammenfassung.

1. $MgSO_4$ und Na_2SO_4 bewirken mit Coffein zusammen intravenös gegeben eine stärkere Diurese, als der einfachen Addition der beiden Einzelwirkungen nach zu erwarten wäre.

2. Coffeinum natrio-salicylicum und Theocin bewirken in Kombination eine Diurese, die nicht stärker ist, als der Addition der zwei Einzeleffekte nach zu erwarten steht.

Nachtrag.

Bürgi hat in seinem Vortrag am Kongresse für innere Medizin in Wiesbaden nicht die sämtlichen hier wiedergegebenen Zahlen benützen können, gerade die überzeugendsten fehlten noch. Inzwischen sind die hier angeführten experimentellen Resultate durch klinische Versuche von Strauß bestätigt worden.



Literaturverzeichnis.

Belenky, Chemisch-physikalische Untersuchungen des Urines bei der Quecksilberdiurese (Dissertation Bern).

Blessing, Die gegenwärtigen Methoden der Antiseptik usw. Ergebnisse der ges. Zahnheilkunde Jahrg. 2, S. 242.

Bürgi, 1. Die Wirkung von Narkoticakombinationen. Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 1 u. 2; 2. Verhandl. d. Kongresses f. innere Medizin 1911; 3. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **8**, 523; 4. Zeitschr. f. allg. Physiol. **14**, 39; 5. Med. Klin. 1912, 50 u. 51.

Cohnstein, Über den Einfluß einiger edler Metalle (Quecksilber, Platin und Silber) auf die Nierensekretion. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **30**.

Fühner, 1. Pharmakologische Untersuchungen über die Mischnarkose; 2. Über gegenseitige Löslichkeitsbeeinflussung wäßriger Lösungen von Äther-Chloroform, Phenol u. a. Bericht d. deutschen chem. Gesellschaft **42**, 5; 3. Zur Theorie der Mischnarkose. Deutsche med. Wochenschr. **2**, 1910; 4. Pharmakologische Untersuchungen über Mischnarkose. Münch. med. Wochenschr. Nr. 4. 1911.

Hauckold, Über die Beeinflussung von Narkoticis durch Scopolamin. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **7**, 743.

Jendrassik, Quecksilberdiurese. Deutsches Archiv f. klin. Med. **38**.

Katzenelson, Über die Wirkung gleichzeitig gegebener Narcotika der Fettreihe bei subcutaner Injektion. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **8**, 555.

Krawkow, vielfach referiert in den Arbeiten Bürgis.

Klammer, Über die Verstärkung der Wirkung eigentlicher Narkotica durch Bromsalze (siehe gleiche Zeitschrift).

Lindemann, Versuche über die Morphium-Urethannarkose. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **7**, 725.

Madelung, Über Mischnarkose und kombinierte Narkose. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **62**, 409.

Magnus, Über Diurese. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **64**, 68, 396; **65**, 210 233, 248.

Moldowskaja, Über die Wirkung der Physostigmin-Pilocarpin-Kombination auf den Darm (unveröffentlicht).

Rappoport, Über die Opium-Urethankombinationen. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **9**, 39.

Saradschian, Über die gegenseitige pharmakol. Beeinflussung zweier Narkotica der Fettreihe bei intravenöser Injektion. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **8**, 536.

Schargorodsky, Über die diuretische Wirkung des Quecksilbers. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **9**, 562.

v. Schröder, Über die diuretische Wirkung des Coffeins und der zu derselben Gruppe gehörenden Substanzen. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **22**, 39; **24**, 85.

Strauß, H., Über Kombinationswirkung von Medikamenten bei der Behandlung der Herz- und Nierenwassersucht. Therap. Monatshefte 1913, Heft 3.

Tsuzuki, Die Kombinationstherapie der Trypanosomeninfektionen. Zeitschr. f. Hyg. **68**, 364.

Zeelen, Über die Wirkung kombinierter Opiumkalkaloide. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **8**, 586.

Zehl, Zeitschr. f. allg. Physiol. **8**, 140.



Über die Verstärkung der Wirkung eigentlicher Narkotica durch Bromsalze.

Von

Marie Hedwig Klammer.

(Aus dem med.-chem. u. pharmakol. Institut der Universität Bern [Direktor: Prof. Dr. E. Bürgi].)

(Eingegangen am 4. Juli 1913.)

Aus den vielen im Bernischen Institute für Pharmakologie ausgeführten Arbeiten über die Mischnarkose geht hervor, daß die Wirkungen von zwei verschiedenen Narkotica sich bald nur addieren, bald in ungewöhnlichem Maße verstärken.

So erzielte Hauckold [1]) mit Scopolamin und Urethan außerordentlich hohe narkotische Effekte, was um so sonderbarer schien, als das Scopolamin an und für sich Kaninchen überhaupt nicht (oder doch nur unwesentlich) narkotisiert.

Fritz Lindemann [2]) konstatierte ein ähnliches, ja noch etwas regelmäßigeres Verhalten bei der Morphium-Urethan-Kombination und ebenso machte S. Lomonosoff [3]) eine ungewöhnliche Verstärkung für einige Antipyretica-Narkotica-Kombinationen wahrscheinlich. Hammerschmidt [4]) bestätigte dann die von Lindemann gefundenen Tatsachen bei intravenöser Injektion der genannten Substanzen und fand die gleichen Erscheinungen bei der Morphium-Chloralhydrat-Narkose. Dagegen konnten weder D. Katzenelson [5]) noch Saradschian [6])

---

[1]) E. Hauckold, Über die Beeinflussung von Narkoticis durch Scopolamin. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. S. 743.

[2]) F. Lindemann, Versuche über Morphium-Urethan-Narkose. Gleiche Zeitschr. S. 725.

[3]) S. Lomonosoff, Über die Beeinflussung der Wirkung narkotischer Medikamente durch Antipyretica. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 8. S. 566.

[4]) W. Hammerschmidt, Über die Morphium-Chloralhydrat- und die Morphium-Urethan-Narkose bei intravenöser Injektion. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 8. S. 374.

[5]) D. Katzenelson, Über die Wirkung gleichzeitig gegebener Narkotica der Fettreihe bei subcutaner Injektion. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 8. S. 555.

[6]) A. Saradschian, Über die gegenseitige pharmakologische Beeinflussung zweier Narkotica der Fettreihe bei intravenöser Injektion. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 8. S. 536.

bei Kombinationen von zwei Narkotica der Fettreihe eine oberhalb einer gewöhnlichen Addition liegende Verstärkung der zwei Einzeleffekte finden und ebensowenig V. Zeelen [1]) für die Kombination verschiedener Opiumalkaloide.

Aus allen diesen und vielen seither gefundenen[2])[3])[4])[5]) Ergebnissen schloß E. Bürgi [6]), daß zwei gleichzeitig oder kurz nacheinander in den Organismus eingeführte Narkotica resp. Arzneien im allgemeinen sich immer dann in ihrer Wirkung mehr verstärken als man von einer einfachen Addition der zwei Einzeleffekte erwarten dürfte, wenn die zwei Medikamente mit verschiedenen Substanzen des Organismus chemisch verwandt sind, d. h. wenn sie zu verschiedenen pharmakologischen Gruppen gehören. Deshalb fand sich eine Verstärkung bei den Arzneikombinationen von Scopolamin mit Morphium oder einem Narkoticum der Fettreihe, sowie bei der Vereinigung von Morphium mit einem Narkoticum der Fettreihe. Dagegen addierten sich die Wirkungen verschiedener Narkotica der Fettreihe unter sich im allgemeinen einfach, da diese Medikamente alle aus der gleichen Gruppe stammen, und ähnliches kann auch für die Opiumalkaloide angenommen werden.

Das Kombinieren von verschiedenen Narkotica gestattet uns aber auch, verborgene narkotische Effekte, die speziell bei einzelnen Versuchstieren aus verschiedenen Gründen nicht beobachtet werden können, zur Anschauung zu bringen. Diesen Fall haben wir schon bei der Scopolamin-Urethan-Narkose kurz erwähnt.

---

[1]) V. Zeelen, Über die Wirkung kombinierter Opiumalkaloide. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 8. S. 586.

[2]) A. Berner, Versuche über die narkotischen Eigenschaften der Solanaceen. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 9. S. 571.

[3]) R. Herzenberg, Weitere Untersuchungen über die Wirkungen von Narkotica-Antipyretica-Kombinationen. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 8. S. 576.

[4]) K. Schlosser, Über die Wirkung kombinierter Diuretica. Siehe diese Zeitschr. S. 559 gleiches Heft.

[5]) A. Schmid, Kombinationen von Lokalanästheticis unter sich und mit narkotischen Medikamenten. Inaug.-Diss. Bern.

[6]) E. Bürgi, Über die Beeinflussung der narkotischen Wirkung eines Medikamentes durch ein zweites Narkoticum. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte, Sept. 1909. — Über die pharmakologische Bedeutung von Arzneikombinationen. Zeitschr. f. Balneol., Klimatol. u. Kurorthyg., 3. Jahrg., Nr. 14. — Allgemeine Bemerkungen zu meinen die Wirkung von Arzneikombinationen betreffenden Arbeiten. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 8. S. 523. — Untersuchungen über die Wirkung von Arzneigemischen. Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 20. — Über die Wirkung von Arzneigemischen mit besonderer Berücksichtigung der Diuretica. Verhandl. des Deutschen Kongr. f. inn. Med. 1911. Wiesbaden. — Über die Narkoticakombinationen. Zeitschr. f. allg. Physiol. 14, Heft 1. 1912. — Anschauungen über die Wirkung der Arzneigemische. Zeitschr. f. allg. Physiol. 14, 1. Heft. 1912. — Über wirkungspotenzierende Momente in Arzneigemischen. Med. Klin. 1912, Nr. 50 u. 51.

Das Scopolamin hat nach der übereinstimmenden Anschauung verschiedener Autoren überhaupt keine wesentlich narkotische Wirkung beim Kaninchen. Wir müssen allerdings bemerken, daß nach den Beobachtungen Bürgis bei hohen Scopolamindosen eine leichte Lähmung der Nachhand als Ausdruck einer beginnenden Narkose auch bei diesem Tiere zu konstatieren war. Höhere Dosen führen dann aber gleich durch Lähmung der Medulla oblongata zum Tode, so daß sich eine eigentliche Scopolaminnarkose am Kaninchen nicht demonstrieren läßt. Ähnliches gilt auch für die Antipyretica: es gibt wohl kein einziges Antipyreticum, durch das am Kaninchen ein ruhiger Schlaf, geschweige denn eine wirkliche Narkose erzeugt werden könnte.

Für die Bromwirkung gilt in gewissem Sinne das gleiche. Auch hier erhält man mit großen Dosen im allgemeinen nur eine Lähmung der Nachhand als Ausdruck der narkotischen Eigenschaft dieses Medikamentes. Die genauere Beschreibung dieses Zustandes findet man in der vielbesprochenen Arbeit von H. v. Wyss [1]), die auf dem Pharmakologischen Institute in Zürich gemacht worden ist. Bei fortdauernder Verabreichung von Brom kann man schließlich eine Unfähigkeit des Tieres sich zu bewegen, hervorrufen. v. Wyss faßt die Erscheinung zusammen „als eine von hinten nach vorn fortschreitende, aus ataktischen Störungen heraus sich entwickelnde Lähmung mit tödlichem Ausgang ohne auffälliges psychisches Verhalten bis zum Tode."

Zu bemerken ist allerdings, daß das von v. Wyss selbst beschriebene Stadium völliger Apathie, das vor dem Exitus auftritt, auf eine starke Alteration der Psyche schließen läßt.

Jedenfalls mußte es interessieren, das Brom mit anderen Narkotica zusammenzugeben, weil dadurch die etwas versteckte narkotische Eigenschaft dieses Medikamentes klar gemacht werden konnte. Allerdings war es hier nicht möglich, die bei den meisten anderen Kombinationen innegehaltene Versuchsordnung sicher anzuwenden, denn eine minimal narkotisierende Dosis für Brom läßt sich ja nicht feststellen. Im allgemeinen hatten aber die anfangs dieser Arbeit erwähnten Autoren zuerst von den zwei zu untersuchenden Präparaten die minimal narkotisierenden Dosen festgestellt. Auf diese Weise ließen sich dann sehr leicht durch regelmäßiges Vermindern der Dosen die durch Kombination entstehenden Verstärkungen mathematisch ziemlich genau ausdrücken.

Als minimal narkotisierende Dosis war in den letzten auf dem Pharmakologischen Institute Berns ausgeführten Arbeiten die Dosis angenommen worden, bei der das Kaninchen (es wurde bis dahin meistens an Kaninchen experimentiert) seine gewöhnliche sitzende Stellung von selbst aufgab und mit ausgestreckten Extremitäten auf dem Bauche

[1]) H. v. Wyss, Über das Verhalten der Bromsalze im menschlichen und tierischen Organismus. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **43**, 266.



oder in Seitenlage schlafend dalag. Natürlich wurden gleichzeitig immer die anderen narkotischen Erscheinungen, wie z. B. Schlaf, Insensibilität, Toleranz einer beliebigen, dem Tiere gegebenen Lage berücksichtigt.

Eine genauere Kritik der Methode hat Bürgi früher gegeben[1]).

Ich will nun gleich mit der Darstellung meiner Versuche beginnen, bei welcher sich dann einige noch zu erwähnende Punkte zweckmäßiger besprechen lassen.

Versuch 1. Ein Kaninchen erhält 1,25 Urethan pro kg Körpergewicht in 10proz. Lösung per os. Gewicht des Tieres 2490. Eingabe 9 Uhr 8 Min. 9h 20 nimmt das Tier Seitenlage an, läßt sich leicht in eine andere Lage bringen und verharrt in diesem Zustande etwa eine Stunde lang. Die Sensibilität war während des Höhepunktes dieses Zustandes beinahe ganz erloschen.

Versuch 2. 1,5 Urethan per os. Eingabe 2 Uhr 40 Min. Beginn der Lähmung 3 Uhr 5 Min. Narkose ziemlich sicher von 3,20 an, ganz sicher von 3,50 an. Totale Aufhebung der Sensibilität; Dauer dieses Zustandes etwas mehr als eine Stunde.

Versuch 3. 2,0 Urethan per os. Beginn der Narkose nach etwa 10 Min. ohne vorhergehendes Erregungsstadium. Dauer der Narkose unbestimmt lang. Die Einfuhr hatte morgens 10 Uhr stattgefunden. Während der kommenden Nacht starb das Tier.

Versuch 4. 0,2 Medinal pro kg Körpergewicht in 10proz. Lösung subcutan. Injektion 9 Uhr 50 Min. 10 Uhr verhält sich das Tier noch ganz normal. 10 Uhr 50 Min. ist die Atmung beschleunigt. Von 11 Uhr an bildet sich Narkose aus, die etwa 11 Uhr 30 Min. vollständig ist und erst von 2 Uhr 30 Min. wieder zu verschwinden anfängt.

Versuch 5. 0,03 Morphium (Morphin. muriatic.) in 1proz. Lösung subcutan. Beginn der Narkose nach 20 Min. Dauer beinahe 5 Stunden. Die Narkose ist nicht vollständig, die Reflexe sind eher etwas vermehrt. Der Schlaf ist unruhig.

Versuch 6. 0,04 Morphium subcutan. Symptome etwas stärker als mit 0,03. Beginn der Narkose etwa nach einer halben Stunde. Auch hier war die Sensibilität nicht ganz, aber doch nahezu aufgehoben. Verhalten ungefähr wie in Versuch 5.

Versuch 7. 3,0 Natrium brom. per os. Das Tier wird nach etwa einer halben Stunde schläfrig, es bildet sich aber keine rechte Narkose aus. Der Gang des Tieres ist etwas schwerfällig, die Hinterbeine werden etwas nachgezogen, sonst keine Erscheinungen.

Versuch 8. 4,0 Natr. bromat. per os. Nach etwa 50 Min. beginnt eine schwache Narkose. Das Tier läßt sich leicht in abnorme Stellung bringen, kann auch nach einer weiteren halben Stunde nicht mehr sitzende Stellung annehmen. Man bemerkt dann noch mehrere Stunden lang einen schläfrigen Zustand, sonst nichts Besonderes.

Diese acht ersten Versuche dienten nur dazu, uns über die sogenannte minimal-narkotisierende Dosis der einzelnen Narkotica, die zur Anwendung kommen sollten, neuerdings zu orientieren. Allerdings waren diese Dosen auch schon von anderen festgestellt worden, da sich aber der Begriff der minimal narkotisierenden Dosis im Laufe der Arbei-

[1]) E. Bürgi, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. Bd. 8. Allgemeine Bemerkungen etc.



ten auf dem Medizinisch-chemischen Institute etwas verschoben hatte[1]), schien es doch ganz angezeigt, diese Dosen zu kontrollieren. Es war dies auch notwendig, da ja das Urteil über das, was man minimal-narkotisierende Dosis nennt, niemals absolut frei von subjektiven Auffassungen sein kann.

Wir haben den Begriff der Narkose, wie übrigens aus den schon erwähnten Mitteilungen von Bürgi hervorgeht, etwas strenger gefaßt, als er früher angenommen wurde. Demgemäß sind die sogenannten minimal-narkotisierenden Dosen teilweise etwas höher als sie früher an gegeben wurden.

Versuche 7 und 8, die das Bromnatrium betreffen, wurden mehrmals wiederholt. Zu jedem Versuche wurde ein anderes Tier verwendet.

Die Urethandosis entsprach ungefähr der früher angegebenen, ja sie war noch etwas kleiner. Wir hatten früher angenommen, daß 1,5 per os noch eben narkotisiert, 1,0 aber nicht mehr. (Die Dosen verstehen sich immer pro kg Körpergewicht.) Wir fanden nun, daß auch die Dosis 1,25 noch Narkose hervorruft. Die Dosis 2,0 ist schon eine tödliche.

Für das Medinal fand ich übereinstimmend mit anderen die Dosis 0,2 als minimal-narkotisierend. Ich möchte nicht versäumen, hier beizufügen, daß es im allgemeinen leichter ist, für ein Narkoticum der Fettreihe eine bestimmte minimal-narkotisierende Dosis anzugeben, als für andere Narkotica, offenbar deshalb, weil in dem Verhalten der Tiere gegen diese Medikamente beinahe keine individuellen Unterschiede vorhanden sind.

Bei den Versuchen mit Morphinum muriaticum subcutan fanden wir eine minimal-narkotisierende Dosis, die etwa zwischen 0,03 und 0,04 liegen mag und also höher ist als die von Hauckold und Lindemann angegebene (0,02). Schon S. Lomonosoff hat übrigens die von mir angegebene Zahl gefunden[2]).

Aus meinen Versuchen mit Bromnatrium allein geht hervor, daß man mit 4,0 auf einmal gegeben, wenigstens einen narkoseähnlichen Zustand hervorrufen kann.

Versuch 9. 0,5 Bromnatrium plus 1,0 Urethan pro kg Körpergewicht. Das Urethan wurde in 10 proz. Lösung gegeben. Beide Substanzen kamen kurz nacheinander per os zur Verwendung. Applikation 2 Uhr 45 Min. Nach etwa 30 Min. beginnt eine Narkose, die ca. 3 Stunden anhält.

Versuch 10. Gleiche Urethandosis, 0,25 Bromnatrium. Auch hier beginnt nach 22 Min. eine Narkose, die aber nur $1^1/_2$—2 Stunden dauert.

Versuche 11—22. In den nachfolgenden Versuchen wurde weiter Urethan mit Bromnatrium kombiniert. In einer ersten Serie je 1 g Urethan mit abfallen-

[1]) Bürgi, a. a. O., siehe auch Med. Klinik. 1913. IV. 210.

[2]) Eine ganz genaue Zahl läßt sich wegen der gleichzeitig reflexsteigernden Morphiumwirkung wohl schwerlich ermitteln.



den Bromdosen. In einer zweiten Serie je 0,75 Urethan, in einer dritten je 0,5, in einer vierten je 0,25, immer mit sinkenden Bromnatriummengen. Die einzelnen Dosen sind in den Tabellen wiedergegeben. 0,75 Urethan bewirkten noch mit 0,25 Bromnatrium eine Narkose. 0,5 Urethan waren mit 1,0 Bromnatrium nicht mehr zu einer narkotischen Arznei zu stempeln. 0,25 Urethan mit 2,0 Bromnatrium gegeben erzeugten nur noch eine geringe Narkose. Wir müssen uns dabei überlegen, daß die minimal narkotisierende Menge von Urethan per os gegeben meinen eigenen Versuchen nach zwischen 1,25 und 1,5 liegt. Nach früheren Experimenten ist aber eher 1,5 als die minimal narkotisierende Menge anzusehen. Das Bromnatrium erzeugt in Dosen von 4,0 pro kg Körpergewicht Narkose. 1,0 Urethan ist also $^4/_5$ N_U, $0,75 = {}^1/_2$, $0,5 = {}^1/_3$ N_U. 1,0 Bromnatrium ist ungefähr $^1/_4$ N_B, $0,5 = {}^1/_8$, $0,25 = {}^1/_{16}$. Man sieht also aus den von mir gewonnenen Resultaten, daß eine potenzierende Wirkung von Brom auf Urethan unzweifelhaft vorliegt.

Versuche 23—31 beschäftigen sich mit Kombinationen von Medinal und Bromnatrium. Um nicht zu ermüden werden die Resultate hier nicht in extenso angeführt. Das Medinal wurde in 10 proz. Lösung subcutan, das Bromnatrium per os gegeben. Auch diese Versuchsserie ist, wie u. a. aus der beiliegenden Tabelle zu ersehen ist, in 3 Abschnitte zu zerlegen. In einem ersten haben wir 0,1 Medinal mit absteigenden Brommengen kombiniert, in einer zweiten 0,15, in einer dritten 0,05.

In früheren Experimenten wurden 0,2 Medinal als die minimal narkotisierende Dosis erkannt. Wir erhielten noch mit den folgenden Mengen Potenzierungen: 0,1 Medinal plus 1,0 Bromnatrium. 0,15 Medinal plus 1,25 Bromnatrium. $^1/_2$ N_M wurde also mit $^1/_4$ N_B zu einer minimalnarkotisierenden Menge, ebenso $^3/_4$ N_M plus $^1/_{16}$ N_B. Die Gesamtwirkung ist hier also auch größer als dem Additionswerte der zwei Einzelwirkungen entspricht, und wiederum sehen wir die von Bürgi schon lange gefundene Tatsache bestätigt, daß, wenn man mit dem einen Medikamente nahe an die narkotisierende Dosis herangeht, man von dem anderen nur sehr kleine Mengen braucht, um den Effekt zu komplettieren. Das gilt auch für Kombinationen von gleichartig wirkenden Substanzen. Ich möchte noch bemerken, daß sich mit Medinal etwas schwer arbeiten läßt. Die Resultate, die wir nicht nur etwa in dieser Arbeit, sondern auch sonst auf dem Pharmakologischen Institute Berns mit Medinal erhalten haben, waren immer etwas variabler als die mit Urethan bekommenen.

In den Versuchen 32—37 kombinierten wir Morphium, das in 1 proz. Lösung subcutan gegeben wurde, mit Bromnatrium. Auch hier verweise ich auf die Tabelle, möchte aber doch noch hervorheben, daß man im allgemeinen mit Morphium mur., selbst wenn man es in sehr hohen Dosen gibt, bei Kaninchen keine gute Narkose bekommt. Die Resultate sind daher nicht nur nach dem Ergebnis der minimal-narkotisierenden Mengen zu beurteilen. In Versuch 32 wurde 0,3 Morph. mur. mit 0,5 Bromnatrium kombiniert. Das Morphium wurde subcutan gegeben, das Bromnatrium eine vierte Stunde nach der Injektion per os. Die Gründe, warum wir dieses Intervall innegehalten haben, dürfte aus früheren Angaben bekannt sein, wir wollten die Maxima der Wirkungen zusammenfallen lassen. Die Narkose begann nach einer Viertelstunde und wurde nach einer halben Stunde maximal. Sie war sehr schön ruhig, die Schmerzempfindung war ganz aufgehoben, die Reflexe dagegen nicht. Jedenfalls verlief sie ungleich ruhiger als eine reine Morphiumnarkose beim Kaninchen. Wir erhielten auch mit 0,02 Morphium und 2,0 Bromnatrium eine eigentliche Narkose, die ähnlich verlief. Geht man in diesen Versuchen von den minimal-narkotisierenden Mengen aus, so kann man ein Potenzierungseffekt nicht erkennen. Bedenkt man aber, daß die Narkose ungleich besser verlief als mit den entsprechenden Mengen Morphium bzw. Brom-



natrium allein, so hat man doch die Empfindung, daß eine Verstärkung im Sinne einer geringen Potenzierung vorhanden war.

Bevor ich alle diese Resultate im Zusammenhang noch kurz bespreche, möchte ich nur noch beifügen, daß ich ungleich mehr Versuche gemacht habe als hier im Text und den Tabellen angegeben sind. Beinahe alle Experimente wurden 2 mal angestellt, manchmal auch etwas variiert.

Aus meinen Versuchen resultiert in erster Linie die Tatsache, daß das Brom, welches für sich allein gegeben beim Kaninchen nicht leicht eine eigentliche Narkose erzeugt, imstande ist, die narkotische Wirkung anderer Medikamente beim gleichen Tiere in deutlicher Weise zu verstärken. Diese Verstärkung liegt, soweit man das mit Rücksicht auf die Unsicherheit der Bromwirkung allein beurteilen kann, über dem zu erwartenden Additionseffekte. Das gilt namentlich für die Kombination von Brom und Urethan, bzw. Medinal, also bei der Kombination mit einem Narkoticum der Fettreihe. Verwendet man als zweites Medikament das Morphium, so ist die Verstärkung nicht eine so sichere, was aber wohl auf die schlecht narkotisierende Wirkung des Morphiums zurückzuführen ist. Die Verstärkungen sind im ganzen nicht so beträchtlich wie bei vielen anderen Kombinationen, so z. B. bei der Kombination Scopolamin-Urethan, oder Morphium-Urethan.

Um zu sehen, welchen Einfluß die verschiedenen Resorptionszeiten eventuell auf diese Verstärkung ausüben, haben wir bei den Versuchen mit Urethan und Bromnatrium teilweise auch die gleichen Medikamentmengen in verschiedenen Zeiten nacheinander gegeben.

F. Beinaschewitsch[1]) hat, nachdem von Bürgi einige wegleitende Versuche gemacht worden waren, die Erhöhung der Wirkung narkotischer Medikamente durch Verteilung der Gesamtdosis untersucht und dabei im wesentlichen gefunden, daß, wenn man eine beliebige Dosis x in zwei oder mehr Teildosen kurz nacheinander gibt, eine stärkere Wirkung erfolgt, als wenn man die gleiche Menge auf einmal einführt. Ein Teil der Verstärkung, die bei Applikation von zwei verschiedenen narkotischen Medikamenten zustande kommt, ist jedenfalls auf ein solches, durch die verschiedene Resorptionszeit bedingtes Nacheinander der Einzelwirkungen zurückzuführen. Ferner ist natürlich zu beachten, daß die Wirkungen der einzelnen Medikamente also auch die Wirkungen einzelner Teildosen des gleichen Medikamentes zeitlich nicht zu sehr auseinandergerückt werden dürfen, weil sonst der erste Effekt schon ganz vorüber ist, wenn der zweite eintritt. Dementsprechend hat auch F. Beinaschewitsch gefunden, daß eine Verstärkung des Effektes durch Verzettelung der Dosis nicht zustande kommt, wenn die Teildosen zeitlich zu sehr auseinanderfallen.

[1]) F. Beinaschewitsch, Über die Erhöhung der Wirkung narkotischer Medikamente durch Verteilung der Gesamtdosis. Therapeut. Monatsheft. 1910.

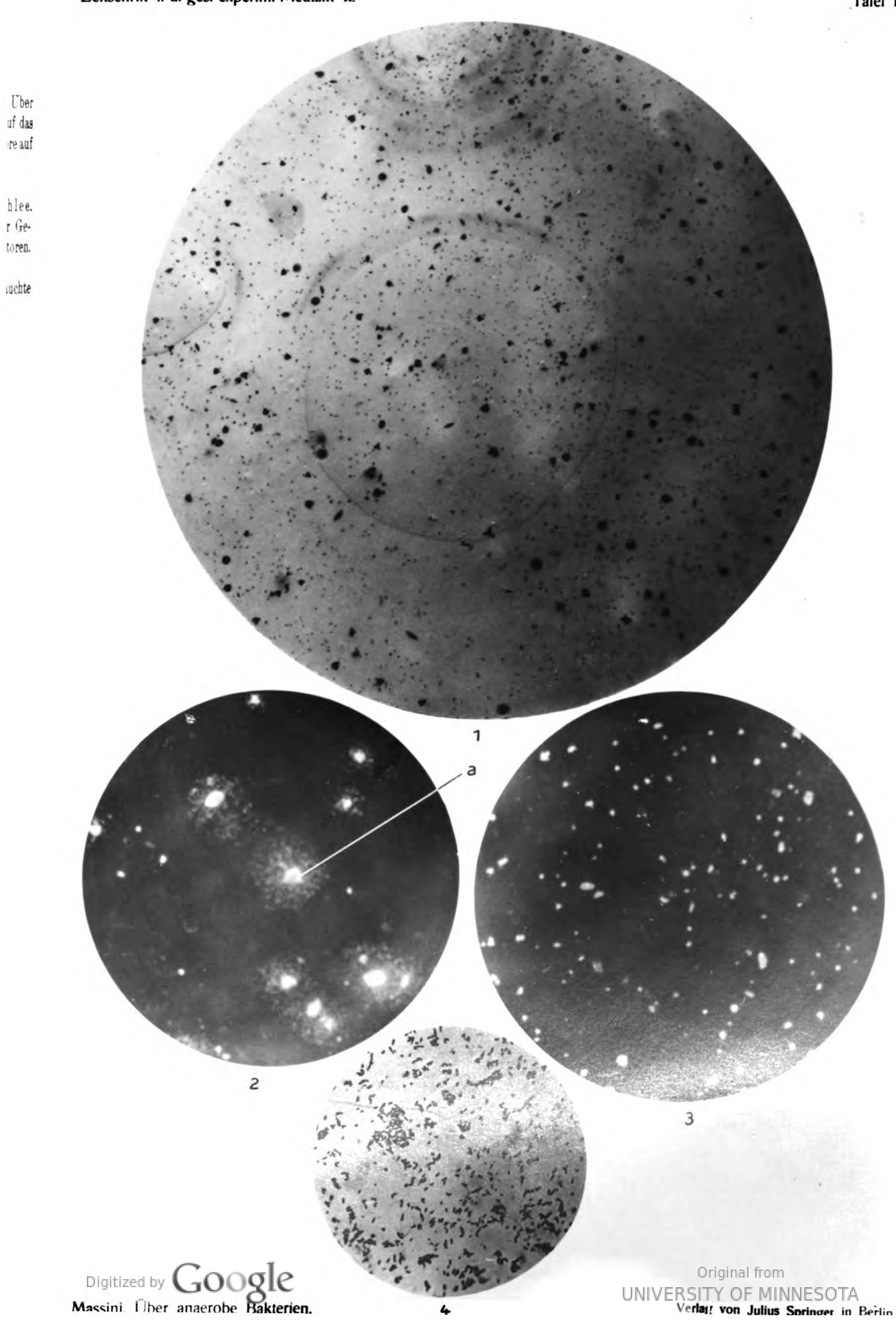
Versuche mit Urethan per os.

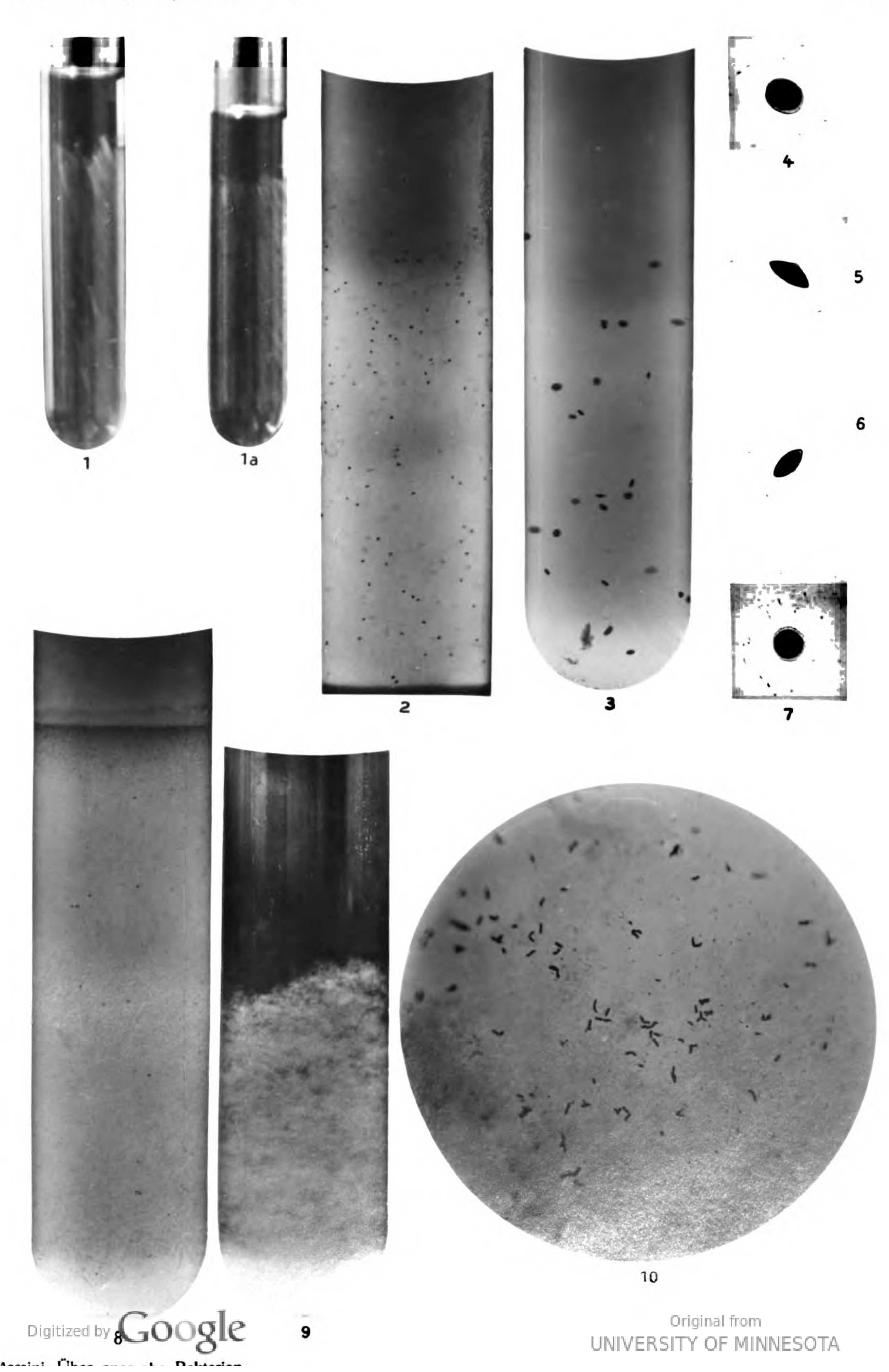
Medikament	Resultat	Eintritt der Narkose	Dauer
1. 1,25	Narkose	nach 12 Min.	40 Min.
2. 1,5	Narkose	nach 40 Min.	1 Stunde
3. 2,0	Narkose	nach 8 Min.	Exitus nach 10 St.
Versuche mit Medinal subcutan.			
4. 0,2	Narkose	nach 1 St. 10 Min.	35 Min.
[0,4	hatte Exitus	zur Folge]	—
Versuche mit Morphinum muriaticum subcutan.			
5. 0,03	geringe Narkose	nach $^1/_2$ Stunde	Betäub. außergewöhnlich lang anhaltend
6. 0,04	Narkose	nach 40 Min.	ca. 1 Stunde
Versuche mit Bromnatrium per os.			
7. 3,0	Betäubung	nach 1 St. 10 Min.	
8. 4,0	Narkose	nach 1 St. 25 Min.	30 Min.

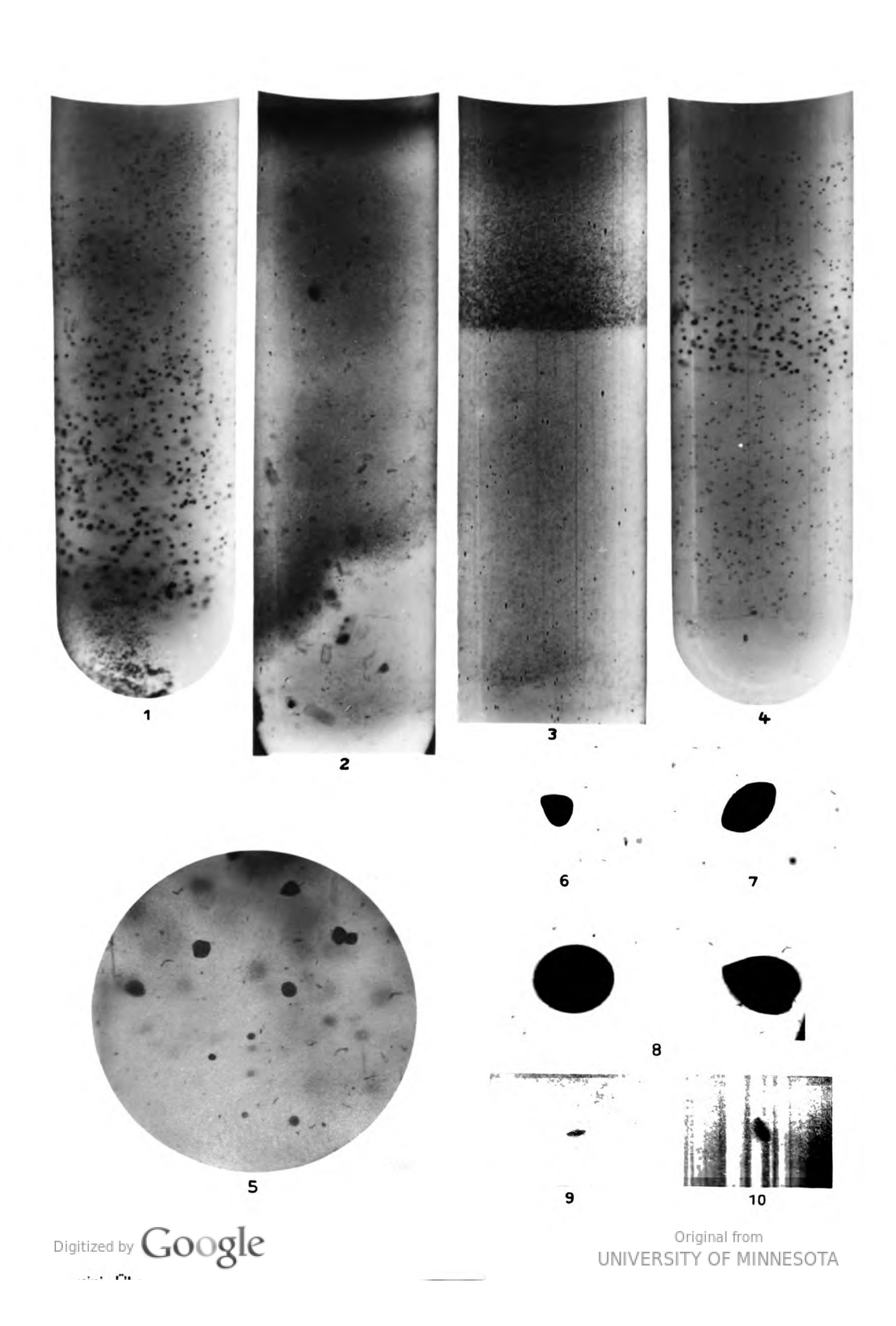


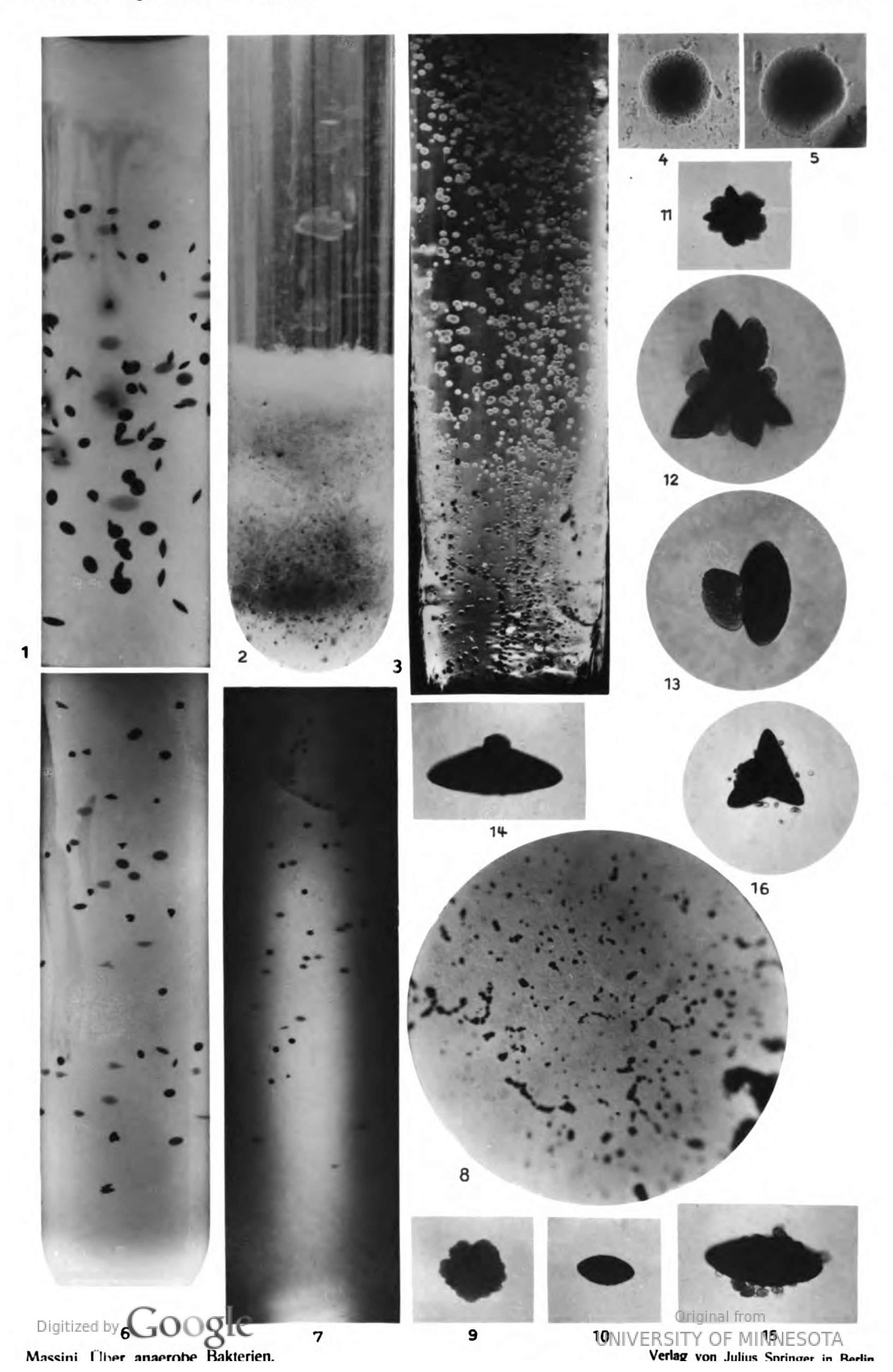
Autorenverzeichnis.

Uber
uf das
re auf
hlee.
r Ge-
toren.
ıuchte




1
1a
2
3
4
5
6
7
8
9
10


1
2
3
4
5
6
7
8
9
10



Massini, Über anaerobe Bakterien.

Verlag von Julius Springer in Berlin

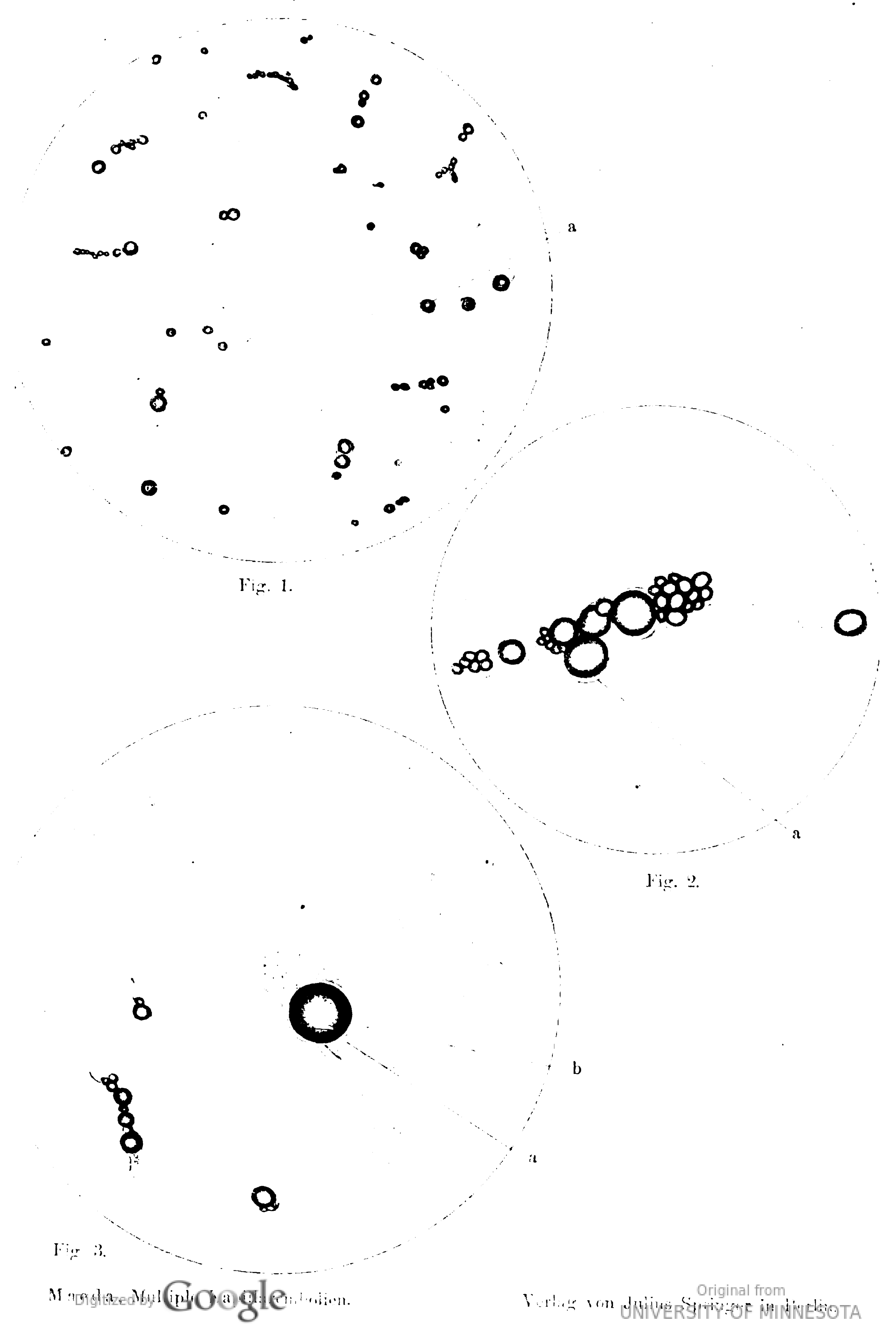


Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Mereda, Multiple [illegible]embolien.

Verlag von Julius Springer in Berlin.

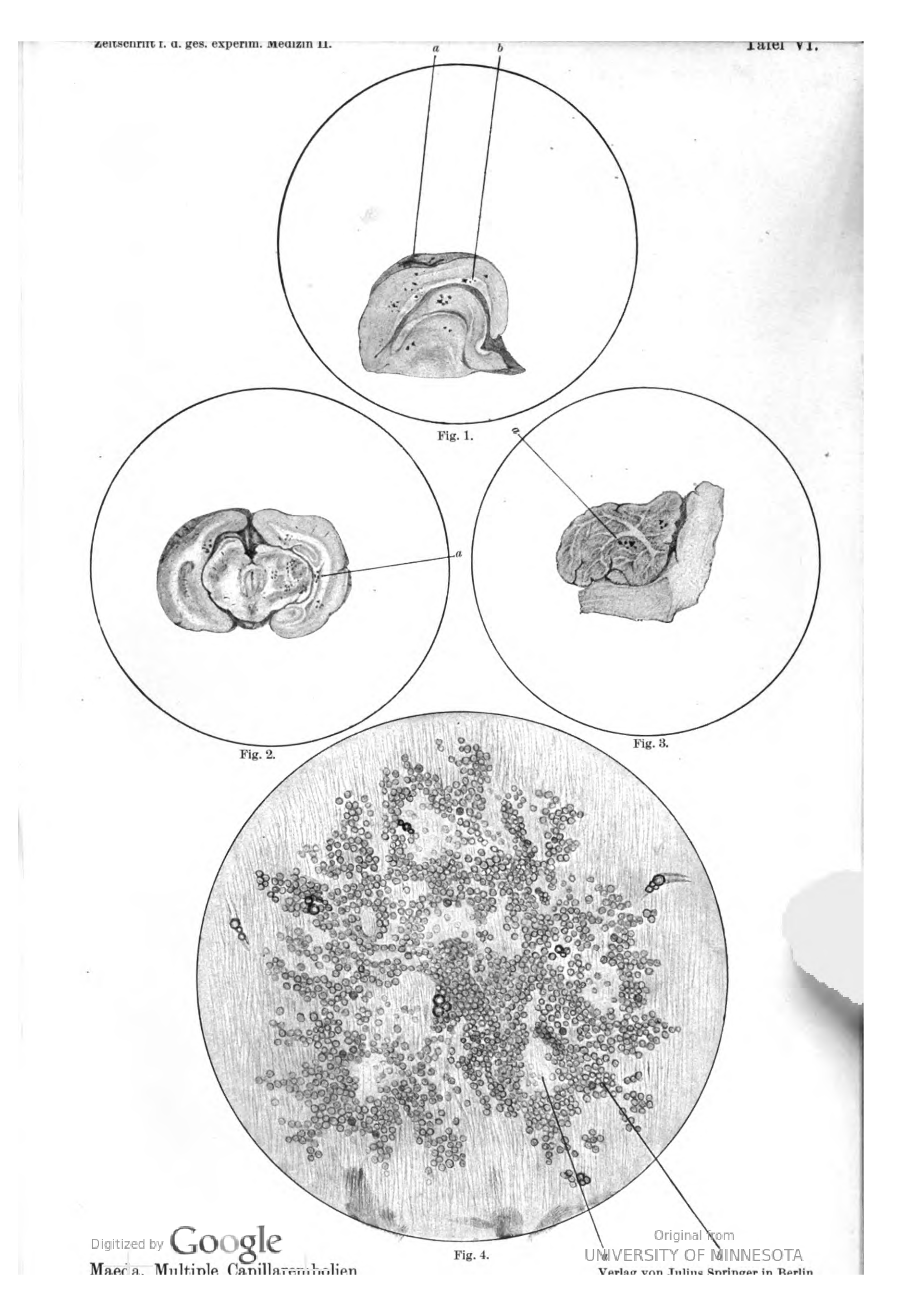


Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4.

Maeda, Multiple Capillarembolien

Verlag von Julius Springer in Berlin.

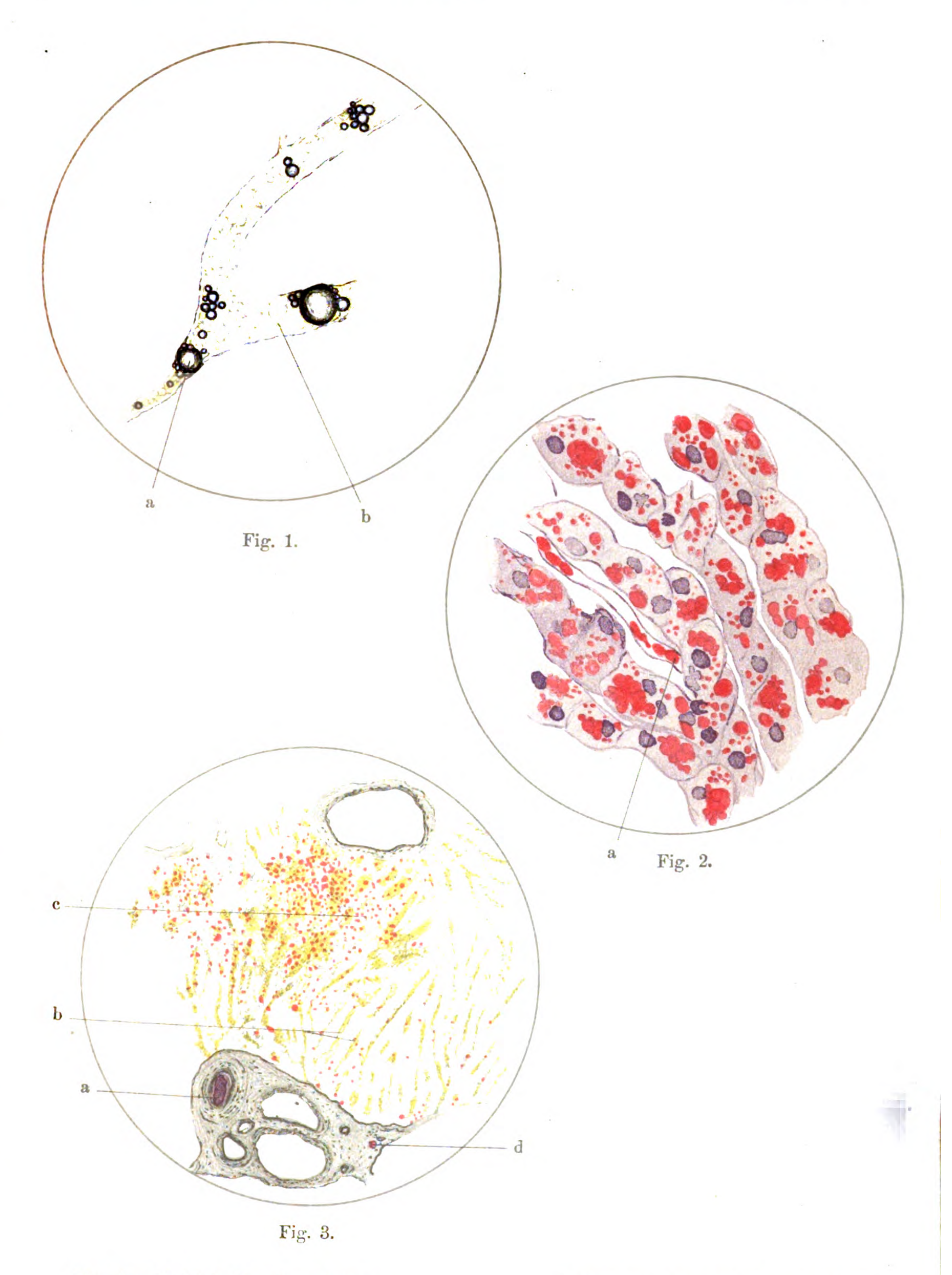


Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Maeda, Multiple Kapillarembolien.

Verlag von Julius Springer in Berlin.

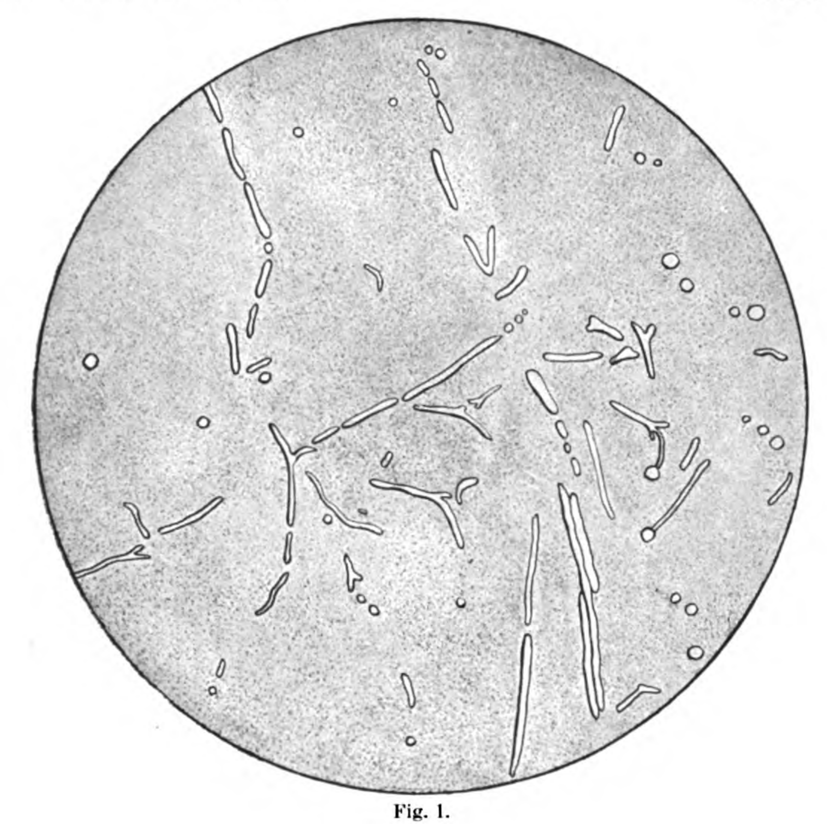


Fig. 1.



Fig. 2.

Maeda, Multiple Capillarembolien.

Verlag von Julius Springer in Berlin.



